

Trabajo Fin de Grado

“Cefalea crónica diaria refractaria: alternativas terapéuticas para mejorar la calidad de vida. A propósito de un caso.”

“Refractory chronic daily headache: therapeutic alternatives in order to improve the quality of life. A case report.”

Autora:
Teresa Anadón González

Directora:
Sonia Santos Lasaosa

Facultad de Medicina
2016

ÍNDICE:

1) Justificación.....	3
2) Resumen /Abstract.....	3
3) Introducción.....	5
4) Presentación del caso clínico.....	7
5) Discusión:.....	14
A) Diagnóstico sindrómico y alternativas terapéuticas:	
Cefalea tensional crónica.....	14
B) Diagnóstico diferencial y alternativas terapéuticas en cada caso:.....	20
-Cefaleas primarias.....	20
-Cefaleas secundarias.....	27
6) Conclusiones.....	35
7) Bibliografía.....	36

1) JUSTIFICACIÓN:

El hecho de haber elegido este tema para el Trabajo de Fin de Grado no es casual. Mi hermano, de 21 años, padece desde hace 6 años cefalea crónica diaria refractaria y no ha mejorado desde entonces. Ha sido valorado por numerosos especialistas y se le han realizado todo tipo de procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Estos 6 años, casualmente, han coincidido con mis 6 años de carrera. Se puede decir que mientras he ido formándome en este amplio mundo de la medicina, en mi familia estábamos preocupados por mi hermano, y acudiendo a diferentes especialistas. Siempre intenté acompañarlo a todas las visitas que realizaba con los médicos y estar al tanto de su seguimiento. Finalmente fue dado de alta por todos los servicios sin ningún cambio ni mejoría. Esta situación no ha sido fácil para él. Actualmente, está aprendiendo a asumir que su dolor no tiene tratamiento, y cada vez es más capaz de llevar una vida normal, o por lo menos, más feliz que antes. Yo, de momento, me niego a resignarme a asumir que ese dolor va a ser para toda la vida. Así que, debido a que tenía que realizar un trabajo de investigación, decidí hacerlo sobre las expectativas terapéuticas que existen en este campo. Aún sabiendo que no son muchas y las pocas que existen carecen de suficiente evidencia clínica.

2) RESUMEN:

La cefalea crónica diaria (CCD) es una entidad formada por distintos tipos de cefalea primaria cuya característica común es presentar una frecuencia de dolor igual o superior a quince días al mes, durante al menos tres meses. Es frecuente encontrarla en las consultas de neurología general y aún más en las de atención especializada al paciente con cefalea. Su prevalencia se sitúa en torno al 4,7% con variaciones según la localización geográfica y la metodología utilizada. Condiciona una importante merma en la calidad de vida del paciente, interfiriendo en la esfera social, laboral y familiar. Asimismo, el consumo de recursos sanitarios por parte de estos pacientes, y los gastos directos e indirectos derivados, convierten a esta entidad en un problema sanitario de primer orden.

El manejo de un paciente con CCD debe ser individualizado y en muchas ocasiones integral y multidisciplinar. El diagnóstico diferencial es amplio y debe plantearse siempre, sobre todo en aquellas formas refractarias o que no cumplan los criterios diagnósticos establecidos. Éste es el caso del paciente que nos ocupa en este trabajo. Se trata de un varón de 21 años con CCD refractaria de 6 años de evolución. La refractariedad en la CCD es una condición discapacitante, costosa, y representa un reto terapéutico, ya que predispone a múltiples comorbilidades (neuropsiquiátricas, derivadas del abuso de medicación).

El objetivo de este trabajo es realizar, a partir del caso que se presenta, una revisión bibliográfica de las diferentes opciones terapéuticas existentes hasta el momento en este campo. Para ello se realizará un diagnóstico sindrómico y diferencial basado en la anamnesis, exploración neurológica y pruebas realizadas. Se aplicarán los criterios establecidos en la Clasificación Internacional de Cefaleas versión beta del año 2013. Concretamente, nos centraremos en la cefalea tensional crónica, entidad propuesta como diagnóstico de nuestro paciente. Se exponen los diferentes tratamientos ensayados con sus niveles de evidencia así como posibles alternativas diagnósticas y terapéuticas.

Palabras clave: Cefalea crónica diaria. Cefalea refractaria. Cefalea tensional crónica. Criterios diagnósticos. Migraña crónica refractaria. Tratamiento multidisciplinar.

ABSTRACT:

Chronic daily headache (CDH) is an entity formed by different types of primary headache whose common characteristic is to present a pain frequency less than fifteen days per month, for at least three months. It is often found in general neurology consultations and even more common in specialized headache consultations. Its prevalence is around 4.7%, with variations depending on the geographic location and the methodology used . It determines a significant reduction in the quality of patients' life, interfering with social, work and family spheres. Moreover, consumption of health resources by these patients , and the direct and indirect costs incurred , make this entity a first order health problem.

The management of this type of patient must be individualized and, in many occasions, comprehensive and multidisciplinary. The differential diagnosis is broad and should always be considered, especially in refractory forms or in those which do not achieve established diagnostic criteria. This is the case of the patient we will present in this dissertation. It is about a 21 year old male with a six year evolution refractory CDH. Refractoriness in the CDH is a disabling, costly condition and represents a therapeutic challenge, considering that it predisposes to multiple comorbidities (neuropsychiatric, overused medication).

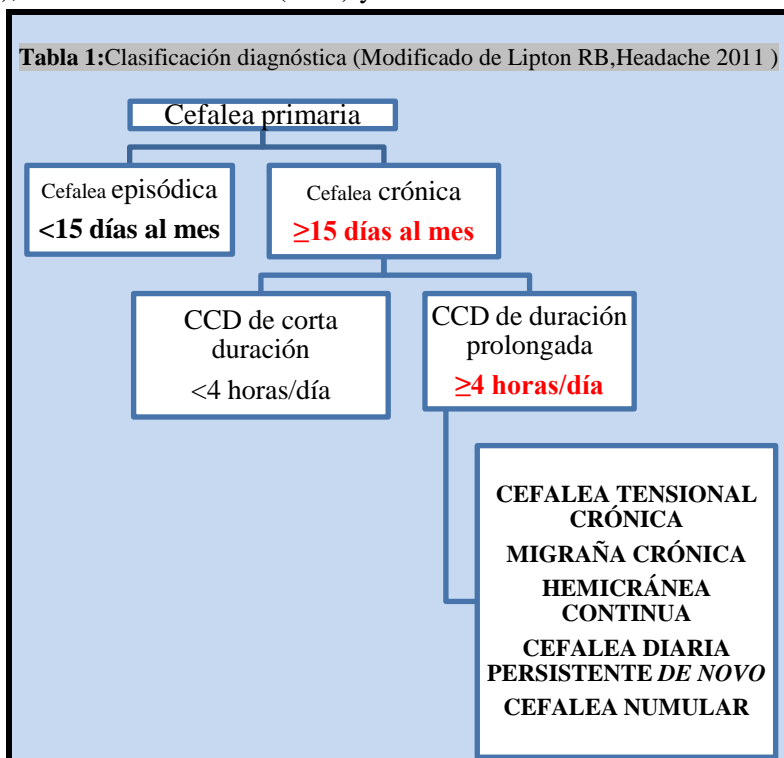
The aim of this essay is, based on the case presented, to carry out a literature review of the different therapeutic options up to now in this field. In order to this, a syndromic and differential diagnosis based on the clinical history, the neurological examination and the tests, shall be performed. The criteria established in the International Classification of Headache Disorders beta version of 2013 shall be applied. Finally, we will focus on chronic tension-type headache (CTTH), entity proposed as diagnosis of our patient. The different experienced treatments according to their evidence levels, as well as the possible diagnostic and therapeutic options are discussed.

Key words: Chronic daily headache. Refractory headache. Chronic tension-type headache. Diagnostic criteria. Refractory chronic migraine . Multidisciplinary treatment.

3) INTRODUCCIÓN:

La cefalea crónica diaria (CCD) es una entidad formada por distintos tipos de cefalea primaria cuya característica común es presentar una frecuencia de dolor igual o superior a quince días al mes, prolongándose esta situación al menos tres meses. A su vez, la cefalea puede mantenerse al menos 4 horas al día, caso de la CCD de duración prolongada, en contraposición a un segundo grupo de pacientes con CCD en los cuales la duración del dolor no llega a 4 horas al día. En este trabajo hablaremos sobre la CDD de larga duración.

Es frecuente en las consultas de neurología general y aún más en las de atención especializada al paciente con cefalea. No está reconocida como entidad nosológica independiente en la Clasificación Internacional de Cefaleas (ICHD-III beta)¹, pero sí todas las cefaleas que la integran: migraña crónica (MC), cefalea tensional crónica (CTC), cefalea diaria persistente *de novo* (CDPN), hemicránea continua (HC) y cefalea numular. Ver tabla 1:



La fisiopatología de la CCD es multifactorial. Factores genéticos y metabólicos, junto con una alteración de la síntesis proteica y de los receptores neuronales, ocasionan una disfunción neuronal central y periférica causante del dolor. Intervienen otros condicionantes como la presencia de trastornos psiquiátricos (ansiedad, depresión, pánico), alteración del sueño (fragmentación, mala higiene) y un desequilibrio entre neuropéptidos inhibitorios y excitatorios. Por tanto, el manejo de un paciente con CCD debe ser individualizado y en muchas ocasiones integral y multidisciplinar.

Esta entidad se ha relacionado con un gran impacto en la calidad de vida. Se ha demostrado que consumen un mayor volumen de recursos sanitarios en forma de visitas al médico (atención primaria y neurología), visitas a urgencias y realización de exploraciones complementarias².

El Estudio PALM (Plan de Acción en la Lucha contra la Migraña)³, se realizó en nuestro país, encontrando una prevalencia del 4,7%, con variaciones en dependencia del área geográfica estudiada y del método utilizado.

El diagnóstico diferencial es amplio y debe plantearse siempre, sobre todo en aquellas formas refractarias o que no cumplan los criterios diagnósticos establecidos por la ICHD-III beta¹.

La refractariedad en la CCD es una condición discapacitante, costosa, y representa un reto terapéutico que implica al mismo tiempo una aproximación integral y multidisciplinaria. Esta condición clínica predispone a múltiples comorbilidades (neuropsiquiátricas, derivadas del abuso de medicación), otorgando, aún si cabe, una peor calidad de vida.

A pesar de seguir los mejores tratamientos, algunos pacientes no responden a las terapias convencionales. Este colectivo sufre un mayor grado de discapacidad y está expuesto a efectos adversos derivados del uso y abuso de medicación sintomática y preventiva y/o de tratamientos alternativos no suficientemente validados.

El término “intratable” indica una situación de no reversibilidad; sin embargo, la condición de refractariedad no tiene por qué mantenerse en el tiempo, y el paciente puede mejorar. Es por ello que se optó en la comunidad científica por este último adjetivo para definir, en el año 2014⁴ a un grupo de pacientes que se caracterizan por no responder a fármacos preventivos de tres o más grupos terapéuticos diferentes, en dosis adecuadas y mantenidos durante un período de tiempo suficiente. Estos criterios, los cuales se postularon referidos a la MC, se asumen en este trabajo comunes a todos los tipos de CCD, aparecen reflejados en la tabla 2:

Tabla 2: Criterios propuestos por la *European Headache Federation* para migraña crónica refractaria(2014):

Migraña crónica refractaria	
A.	Diagnóstico de migraña según la ICHD-III beta. No abuso de medicación asociado.
B.	El tratamiento debe ser mantenido en las dosis adecuadas para cada grupo terapéutico al menos durante tres meses.
C.	<p>Ausencia de respuesta o contraindicación de al menos 3 moléculas pertenecientes a los siguientes grupos terapéuticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Betabloqueantes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Propranolol (dosis máxima 240mg/día) ○ Metoprolol (dosis máxima 200mg/día) ○ Atenolol (dosis máxima 100mg/día) ○ Bisoprolol (dosis máxima 10mg/día) ▪ Neuromoduladores: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ácido valproico (dosis máxima 1,5gr/día) ○ Topiramato (dosis máxima 200mg/día) ▪ Antidepresivos tricíclicos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Amitriptilina (dosis máxima 150mg/día) ▪ Otros: <ul style="list-style-type: none"> ○ Flunarizina (dosis máxima 10mg/día) ○ Candesartan 16mg/día ▪ Onabotulinumtoxin A 155-195U (protocolo PREEMPT)
D.	Manejo adecuado de la comorbilidad psiquiátrica y otras, preferiblemente de forma multidisciplinar.
E.	<p>Debe excluirse la <i>cefalea secundaria</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Estudio de neuroimagen (RM) debe descartar patología subyacente. -Criterio de respuesta/eficacia: reducción en el número de días con cefalea >50%. -Estudio de LCR (parámetros analíticos y presión de apertura) compatible con la normalidad. -Deshabitación de abuso de medicación previo (ambulatorio/hospitalización).

4) PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO:

A continuación paso a presentar el caso clínico complejo sobre el que decidí basar mi trabajo. Varón de 21 años de edad con los siguientes antecedentes:

Como antecedentes *familiares* destacan:

- Padre: rinoconjuntivitis estacional sin estudiar.
- Madre: historia de migraña sin aura desde hace unos quince años.
- Hermana: rinitis alérgica a pólenes de gramíneas, jazmín y olivo.

Como antecedentes *personales médicos* destacan:

- Vacunación completa.
- Siendo bebé intolerancia a la proteína vacuna.
- Faringitis, bronquitis y amigdalitis de repetición durante sus primeros 5 años de vida con sus consiguientes tratamientos sintomáticos y antibióticos.
- Varicela a los 6 años.
- Dermatitis atópica desde los 2 hasta los 9 años. Siguió tratamiento con: inmunosupresores (metilprednisona, betametasona, tacrolimus), antihistamínicos (ebastina), antibióticos (gentamicina), cremas emolientes (avena, glicerina, parafina), homeopatía, etc.
- Pruebas de alergia a los 6 años dado su terreno alérgico personal de amigdalitis de repetición y paladar ojival. Éstas fueron positivas para pólenes de gramíneas, caspas de perro y gato. El paciente no presentó problemas respiratorios ni sensibilizaciones alimentarias. Actualmente estas alergias se han hecho más leves, presentando el paciente ocasionalmente rinosinusitis en determinados períodos estacionales.
- El paciente sufrió un traumatismo en la nariz a sus 10 años jugando al baloncesto, deporte que practica con asiduidad. Se le realizó radiografía que resultó normal y el paciente no refirió dolor pasado el evento agudo.
- El paciente siguió un tratamiento con ortodoncia desde los 11 años hasta los 14 años.
- Múltiples dolores articulares en rodillas y espalda entre los 11 y 12 años. Se realizaron radiografías que fueron normales y se descartó escoliosis. Se diagnosticaron como propios del crecimiento.
- Personalidad premórbida: se define como levemente nervioso y perfeccionista.

Como antecedentes *personales quirúrgicos* destacan:

- Parto a término (38 semanas) eutócico con ventosa la cual fue aplicada durante un corto intervalo de tiempo.
- En abril de 2015 se le realiza una intervención quirúrgica de un quiste pilonidal bajo anestesia epidural. El paciente presentó una cefalea portpunción lumbar debido a fallo de la técnica anestésica y posterior realización de una anestesia intradural. Como tratamiento se prescribió reposo, hidratación abundante y cafeína. El paciente mejoró a las 2 semanas.

ENFERMEDAD ACTUAL:

El paciente de nuestro caso clínico fue valorado por diferentes servicios. A continuación, paso a resumir su recorrido por las diferentes especialidades.

El principal servicio que llevó su caso fue Neurología, desde donde se realizaron varias colaboraciones multidisciplinarias con el objetivo de realizar el diagnóstico diferencial.

A) *Neurología:*

El paciente fue valorado por dos neurólogos diferentes y por un neurocirujano paralelamente.

-En marzo de 2012 se le realiza una historia clínica completa: Paciente varón de 17 años, cursando 1º de Bachillerato sin incidencias. Desarrollo psicomotor normal, juega a baloncesto, no refiere traumatismo cefálico, ni cervical, ni debido a accidente de tráfico. No refiere pérdidas de conciencia, duerme bien, no fuma y no se encuentra en tratamiento actual. Posible alergia al ibuprofeno.

Enfermedad actual: A los 10 años comienza con cefalea en región frontal, continua, con leve postración y sin náuseas ni vómitos. Su frecuencia fue de 1 o 2 episodios al mes y de 2 o 3 días de duración. Estos episodios cedían espontáneamente. Fue valorado por Neurología, realizándose un TC cerebral y un análisis clínico, siendo ambos normales. Se pautó tratamiento con ciproheptadina hidrocloreuro durante 3 meses, 3 al día (1-1-1) y paracetamol si cefalea, con buena respuesta clínica.

Sin embargo, en el año 2010, el paciente presenta de nuevo cefaleas. Estos episodios mostraban una frecuencia de 1 a 2 a la semana hasta que se han hecho diarios progresivamente. No ha existido cambio de en las características clínicas pero resisten a diversos tratamientos. El paciente refiere que su dolor se presenta de manera continua, con localización frontal, y que no es incapacitante aunque sí disminuye la calidad de sus actividades de la vida diaria. Lo describe como una sensación opresiva que comienza desde la zona frontal y retroocular, y que se irradia por la parte sagital central hasta el cuello (abarca casi todo el cuero cabelludo, en forma de “casco”). Su intensidad es mayor en la zona frontal y hacia el interior del cráneo. No es pulsátil ni existe irradiación a otras zonas. No presenta foto-fono-fobia. No existen fotopsias ni dolor orbitario. No refiere auras. El dolor no se modifica por posturas o maniobras de Valsalva. El dolor es percibido siempre de la misma forma, en ocasiones algo peor por las mañanas y nunca cede.

Además de esta cefalea; y desde que el dolor se hizo diario, el paciente refiere astenia y náuseas leves en ocasiones, sin presentar vómitos. No existe anorexia pero en ocasiones sí leve hiporexia.

Estas cefaleas no responden a AINES (ibuprofeno) ni a paracetamol (5 comprimidos al mes).

Conjuntamente, el paciente refiere épocas de tres o más días de evolución, en las que el dolor es más incapacitante, aumentando entonces la intensidad y la sintomatología asociada (náuseas...). Por las noches el dolor es igual, no llega a despertarlo pero en alguna ocasión puntual le ha costado conciliar el sueño debido a él.

Refiere que no se ve afectado por los cambios de rutinas o ambientales.

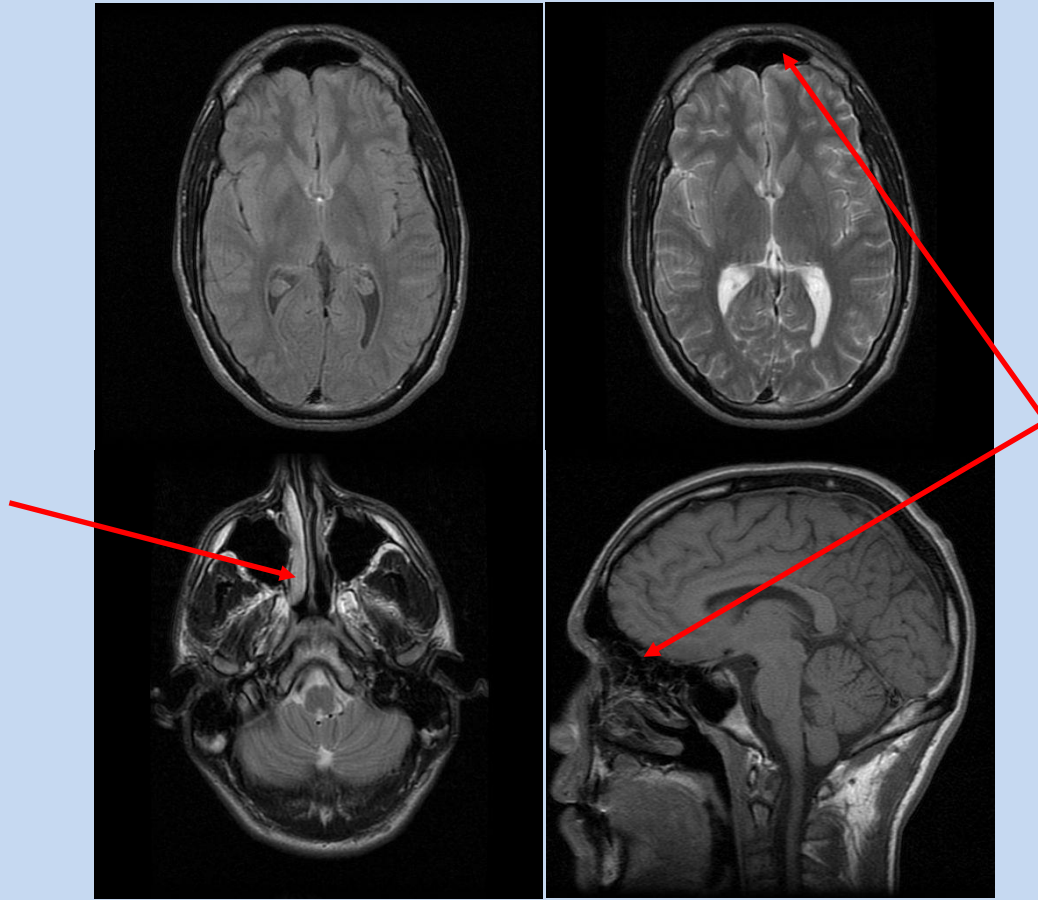
El paciente presenta en ocasiones contracturas cervicales y dorsales.

-La exploración neurológica fue normal. El velo del paladar y la auscultación cardíaca y de los troncos supraaórticos no presentaron alteraciones. No se observó dolor a la palpación supra e infra orbitaria, ni de la articulación témporo-mandibular, ni en la inserción del músculo trapecio. No se encontraron puntos gatillo miofasciales.

Se establece diagnóstico de *cefalea crónica diaria*. La orientación terapéutica es amitriptilina según pauta habitual (1 dosis al acostarse, comenzando con 10 mg). La familia y el paciente deciden no comenzar todavía con el tratamiento farmacológico y piden una segunda opinión neurológica por persistir el paciente con la misma sintomatología.

-En septiembre de 2012 persiste esta cefalea. En el fondo de ojo se observó leve lámina papilar temporal inferior derecha. El resto fue normal. Se solicita RM cerebral que es informada como normal excepto por una sinusopatía maxilar bilateral.

RM cerebral 1: Secuencias en ponderación T1 plano sagital y T2 y FLAIR plano axial. Sinusopatía maxilar bilateral: engrosamientos mucosos y ocupación parcial de ambos senos maxilares por probables quistes de retención mucosos). Sin hallazgos reseñables a nivel encefálico.



-En diciembre de 2012, ya con el nuevo especialista, se emite el diagnóstico de *Cefalea tensional crónica diaria*. Se vuelve a indicar tratamiento con amitriptilina 10mg (0-0-1), el cual esta vez el paciente sí comenzó. A las 2 semanas el paciente refiere no haber mejorado, presentando buena tolerancia. Se decide mantener pauta y si no mejora a las 2 semanas aumentar a amitriptilina 25 con 1 o 2 comprimidos por la noche. Tras 2 meses no se observa ninguna mejoría y debido a la no respuesta a la amitriptilina se procede a retirarla.

- En febrero de 2013 se pauta pregabalina 25mg, 1 comprimido cada 12hs y revisión en 1 mes. No hubo respuesta tampoco y se procedió a retirarla.

- En marzo de 2013 se decide ensayar otra terapéutica con escitalopram, la cual tampoco resultó efectiva. Además, se amplía el estudio etiológico ante la refractariedad del cuadro clínico. Se añade al perfil general la VSG, PCR y las hormonas tiroideas (preferentemente TSH). Así como vitamina B12 y ácido fólico. Todos los parámetros destacados se encontraban en rangos de normalidad excepto algunos ligeramente alterados: glucosa basal 72 mg/dL (74-106) , bilirrubina total 1'95 mg/dL (0,2-1,2), bilirrubina indirecta 1,35mg/dL (<1,0), inmunoglobulina Ig E 195 U.I. /mL (0-180). Se le realiza nueva analítica: cortisol basal, glucagón, FSH, GH, T3, T4, testostona. Los únicos resultados que salieron ligeramente alterados fueron: CHCM 34,3 g/dL(30-34), cortisol 8hs (basal) 28,57 (4,3-22,4). Se repitieron analíticas completas debido a estas alteraciones y se comprueban los resultados siendo completamente normales. Se pide también un estudio de celiaquía.

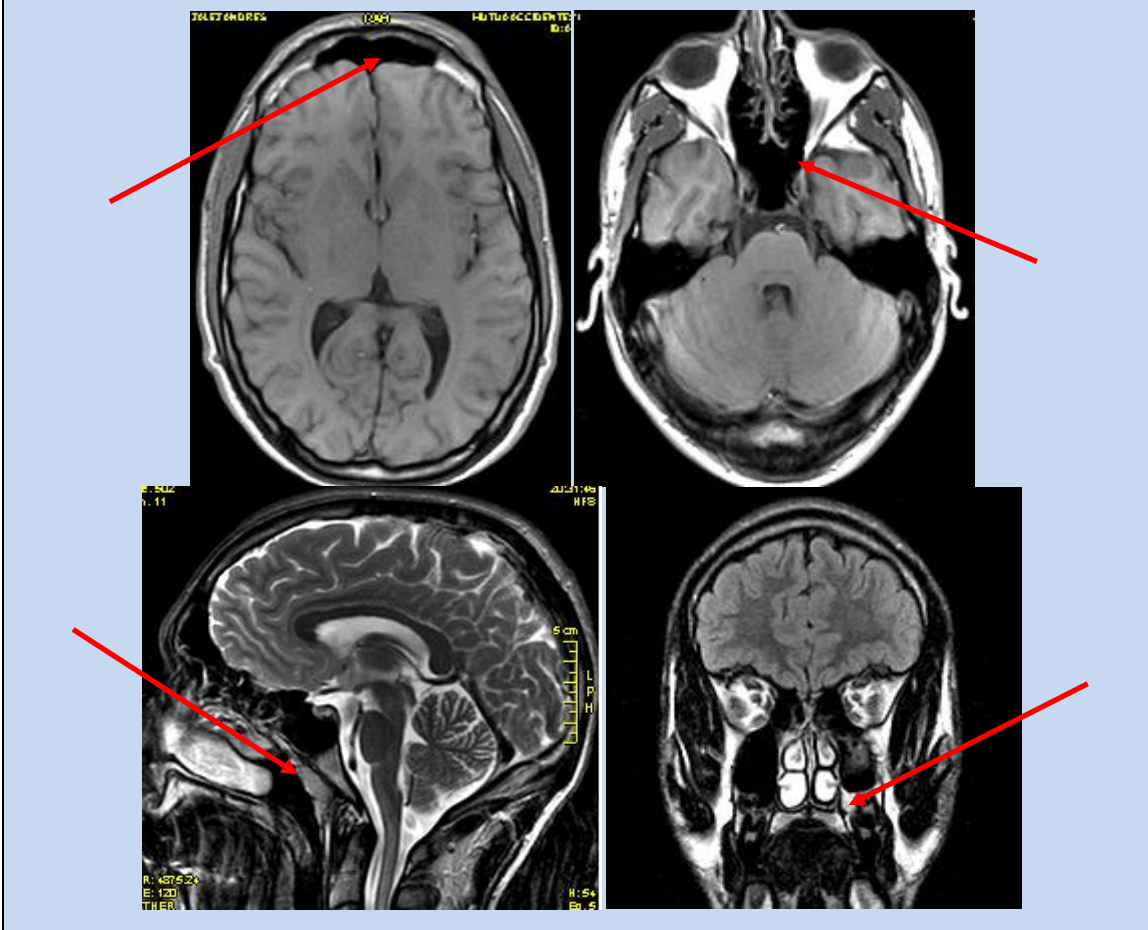
En este mismo mes se decide iniciar tratamiento con onabotulinumtoxin A. El paciente presenta síncope convulsivo. El estudio electroencefalográfico realizado posteriormente fue normal. El paciente realizará la prueba de Selectividad en junio de 2013, por lo que se debe tener precaución a la hora de prescribir según qué fármacos o tratamientos.

-En mayo de 2013 el paciente continúa igual. Refiere una mayor astenia. Se confirma la analítica: TST y alergias alimentarias normales, se descarta celiacía, bioquímica normal. Fracaso de BTX-A también.

-En julio de 2013 el paciente aprueba Selectividad y comunica que comenzará Ingeniería. No ha mejorado. Se pauta tratamiento con 200 mg de valproato sódico y 87 mg de ácido valproico por cefalea migraña-like (0-0-1). Se recomienda analítica con bioquímica en 3 meses con enzimas hepáticas y revisión. El paciente y la familia deciden no seguir dicho tratamiento por miedo a sus efectos adversos.

-En noviembre de 2013 persiste cefalea en diadema. Se considera un posible síndrome de Costen (ATM), por lo que se solicita RX ATM y cervical, así como colaboración a Maxilofacial. Este mismo mes se realiza el diagnóstico de *cefalea progresiva e intratable*. Debido a esta refractariedad y al aumento de cortisol basal e hipoglucemia en una analítica ocasional puntual, se decide solicitar una segunda RM cerebral, esta vez por vía privada (para evitar las largas listas de espera). Se solicita valoración adicional de la hipófisis. Interesa en este momento descartar además un pneumosinus dilatans.

RM cerebral 2: Examen cerebral con planos axiales, coronales y sagitales, utilizando secuencias potenciadas en T1, T1 + gadolinio, T2 y FLAIR. No se observan cambios de la señal ni de las estructuras cerebrales ni infratentoriales. No existe modificación de los espacios subaracnoideos ni otras lesiones intracraneales. Las cavidades paranasales, incluyendo el seno esfenoidal son normales. En resumen, sin alteraciones significativas.



- En abril de 2015, el paciente continúa igual, sin remisión ni mejoría parcial de sus síntomas. Ha aprobado el primer curso de Ingeniería y no sigue ningún tratamiento. La exploración neurológica sigue siendo normal, así que se siguen proponiendo visitas cada 6 meses para valorar la evolución clínica. Se sospecha *cefalea persistente de novo*. En esta ocasión es él quien solicita comenzar tratamiento con un vasodilatador ya que su madre padece migrañas sin auras y ese tratamiento es efectivo en ella. Se pauta nimodipino 30 mg (1-1-1). Siguió el tratamiento durante 2 meses sin resultados y se procedió a retirarlo.

-Actualmente, en junio de 2016, el paciente continúa sin cambios. No sigue ningún tratamiento. Los únicos síntomas nuevos que cabría destacar es que refiere notar cuando se levanta enrojecimiento ocular con leve picor de 4 meses de evolución. Además, y en los días en los que se encuentra peor, refiere quemazón (levemente dolorosa) matutina en palmas de manos (predominantemente) y pies. Esta sensación, que es descrita como si se tratase de parestesias, cede al poco rato de levantarse. Son síntomas muy inespecíficos y quizás el paciente ha reparado en ellos porque yo le pedí que prestara más atención a cualquier síntoma adicional. Según describe es como si acabara de dar unas “palmadas muy fuertes” o como “si se hubiera quemado las manos hace días”. Bajo mi punto de vista podría tratarse de leves parestesias posturales (síndromes de atrapamiento) debido a que refiere que cede en que se levanta. Me planteo que quizá pudiese ser un aura atípica, pero no he encontrado bibliografía en lo referente a estos síntomas.

Tabla 3: Terapéutica que siguió nuestro paciente:

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO		
FÁRMACO	POSOLOGÍA	NIVEL DE EVIDENCIA y GRADO DE RECOMENDACIÓN
Ibuprofeno o paracetamol	Sintomático 5 al mes	I A
Amitriptilina	10 mg 0-0-1 durante 1 mes 25 mg 0-0-1 durante 1 mes	I A
Pregabalina	25 mg 1-0-1 durante 1 mes	IV C
Escitalopram	Sintomático.	IV C
Onabotulinumtoxin A	1 inyección	I A MC / IV C CT
Nimodipino	30 mg 1-1-1 durante 2 meses	IV C

A continuación, paso a enumerar los diferentes servicios por los que el paciente fue evaluado durante las colaboraciones multidisciplinares que se solicitaron desde el servicio de *Neurología*:

Neurología
Neurocirugía
Medicina de familia
Alergología
Fisioterapia-osteopatía
Oftalmología
Otorrinolaringología
Digestivo
Psicosomática/Psicología
Acupuntura
Maxilofacial
Endocrino

Radiografía senos paranasales



B) Medicina de familia:

-2010: Fue valorado cuando comenzó con estas cefaleas y se realizó analítica con hematemetría y bioquímica general normal.

-2011: Debido a la persistencia del dolor se realiza una radiografía senos paranasales que es informada como normal, evidenciándose sinusitis.

-2013: Se propone iniciar tratamiento con duloxetina pero el paciente prefiere no comenzar a probar con otro tratamiento farmacológico.

C) Alergología:

En abril de 2012 se le realizan pruebas alergia debido a una urticaria-angioedema que el paciente refirió al tomar ibuprofeno por sus cefaleas. Se le diagnostica idiosincrasia a AINES.

D) Enfermería:

En mayo 2012 el paciente realizó 7 sesiones de técnicas de relajación en un centro de salud. Él refiere que no percibió ninguna mejoría. Sin embargo, dice haberle servido como ayuda en momentos en los que se encuentra más nervioso o no puede conciliar el sueño.

E) Fisioterapia-Osteopatía:

Durante octubre y noviembre de 2012 el paciente asistió a 4 sesiones de terapia cráneo sacral. Al no observarse ningún cambio fue dado de alta.

F) Oftalmología:

En febrero de 2013, y debido a la escasa respuesta a los tratamientos convencionales se recomienda su valoración por este servicio para realizar el diagnóstico diferencial con el ojo seco, el espasmo de acomodación y comprobar su presión intraocular. El paciente ya había sido valorado previamente cuando comenzaron sus cefaleas pero se insiste en repetir valoración. La exploración completa resultó normal.

G) Otorrinolaringología:

-En abril de 2013 se realiza al paciente una rinofibroscopia donde se objetiva en fosa nasal izquierda un espolón de tabique que se enclava en cornete inferior y medio. Se plantea septoplastia endoscópica por si este hallazgo condicionara una mala calidad del sueño que influyera en su cefalea.

-En mayo de 2014 se le realiza dicha intervención mediante cirugía endoscópica nasosinusal izquierda bajo anestesia general. Se consigue la corrección de la dismorfia septal descrita sin ninguna incidencia. Se le realiza una revisión al mes y el paciente no refiere ninguna mejoría, dándolo de alta.

H) Digestivo :

En mayo de 2013 se solicita colaboración debido a la persistencia de nauseas, aerofagia, meteorismo, dispepsia y aumento de la bilirrubina. Se concluye que no existe problema y se da de alta al paciente.

I) *Psicosomático/Psicología:*

En junio de 2013 se decidió que interesaba descartar un posible origen psicosomático de su dolor. Por ello se recomienda su valoración preferente, no detectando ninguna patología de base y concluyendo que en la esfera psicoafectiva el paciente se encuentra perfectamente.

J) *Acupuntura:*

En octubre de 2013 el paciente inicia un tratamiento de acupuntura, fracasando éste también.

K) *Maxilofacial:*

En diciembre de 2013 se considera un posible síndrome de Costen (DTM) como diagnóstico diferencial. Se pide valoración de férula de descarga y un estudio de la mordida. No se observan signos claros de disfunción témporo-mandibulares ni necesidad de tratamiento por su parte.

L) *Endocrino:*

En enero de 2014, se realiza valoración por la vía privada debido a las largas listas de espera y a la necesidad de descartar cuanto antes otros trastornos de origen metabólico. Se solicitaron:

-Analítica de sangre con glucemia, creatinina, úrico, colesterol total, TG, B12 y ácido fólico, Na,K,Cl, proteínas totales, proteinograma,CPK, Calcio, Fósforo y magnesio, 25OH-vitamina-D.

-Estudio hormonal con TSH, T4 libre, Cortisol, ACTH, LH, FSH, estradiol, Testosterona, prolactina, GH, IGF-1, ac.antitiroideos e insulina.

-Analítica de orina elemental.

Todos los resultados fueron normales, dando al paciente de alta también de este servicio.

Tabla 4:

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO:		
TERAPIA	DURACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN
Técnicas de relajación	6 sesiones	IV C
Fisioterapia	4 sesiones	I A
Psicoterapia	1 sesión	IV C
Acupuntura	6 sesiones	IV C

5) DISCUSIÓN:

A. DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO Y ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS: Cefalea tensional crónica.

De acuerdo con el conjunto de síntomas que presenta nuestro paciente y según los criterios diagnósticos de la ICHD-III beta¹ este paciente fue diagnosticado de esta entidad.

La cefalea tipo tensión crónica siempre aparece como resultado de la cronificación de una cefalea tipo tensión episódica y muchas veces llega a hacerse diaria o casi diaria.

Clínicamente se caracteriza por ser un dolor de localización típicamente bilateral, que el paciente frecuentemente refiere como una cinta o banda que le presiona, un peso en vértex o un dolor continuo en región occipital o retro-ocular. La intensidad es leve o moderada y su duración oscila entre minutos y días. El dolor no empeora con la actividad física ni está asociado a náuseas y/o vómitos severos. Puede acompañarse de fotofobia o fonofobia, pero no deben darse ambos síntomas de forma simultánea. El dolor no interfiere en la actividad del paciente ni asocia clara postración, aunque sí puede dificultarlas. En muchas ocasiones no precisa el consumo de analgesia para ser yugulado⁵.

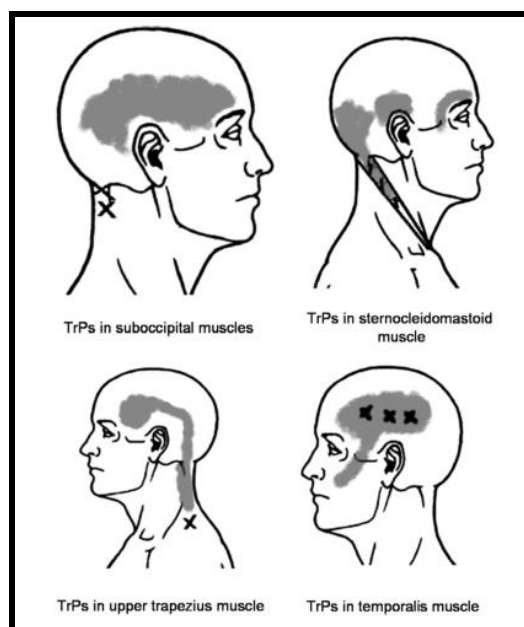
Probablemente subyace un fenómeno de sensibilización central demostrada por dolor a la palpación de los músculos craneales, una disminución de los umbrales de mecanosensibilidad y mayor extensión de las áreas de dolor referido⁶.

La CTC se subdivide en dos subgrupos en dependencia de la presencia o no de hipersensibilidad pericraneal. En nuestro caso, el paciente no experimentaría dicha hipersensibilidad.

Pueden coexistir en un paciente de forma simultánea los diagnósticos para la CTC y la MC. En este caso, la recomendación de la ICHD-III beta¹ es clasificarlo como migrañoso crónico.

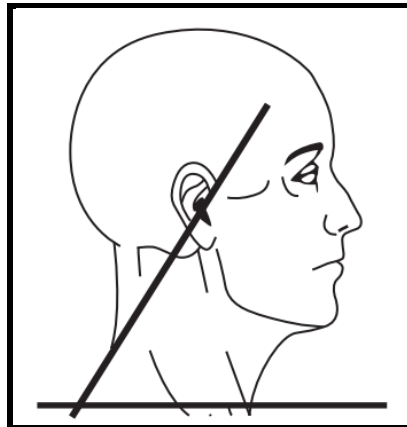
En la exploración de este perfil de paciente se deberá valorar de forma cuidadosa la presencia de puntos gatillo miofasciales (PGM) en la musculatura pericraneal. Se define el PGM⁷ como un nódulo doloroso dentro de una banda tensa de un músculo esquelético cuya estimulación desencadena dolor referido percibido a distancia. Estos PGM (trigger points), se deben diferenciar de los puntos hipersensibles (tender points), los cuales generan tan sólo dolor local a la palpación. Los puntos gatillo no son privativos de esta cefalea, pues se han descrito también en sujetos sanos, en pacientes con cefalea tensional episódica y en pacientes con migraña. Por tanto, no deben ser considerados una consecuencia del fenómeno de sensibilización central.

Figura 1: Dolor referido por PGM en diferentes grupos musculares. (Simons D et al. Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual, Vol. 1, 2nd edn. Baltimore: Williams and Wilkins 1999.).



En estos pacientes existen también otros trastornos músculo-esqueléticos como la posición adelantada de la cabeza en relación con sujetos sanos, medida normalmente por los fisioterapeutas (ver figura 2). En nuestro paciente, es una circunstancia que se podría medir. Esta actitud cefálica indica un menor rango de movilidad cervical y es consecuencia de la extensión de la región cervical alta y la flexión del raquis cervical bajo. Ello va a condicionar una mayor presión sobre las articulaciones interapofisarias cervicales. Se ha interpretado, bien como una maniobra anti-álgica, bien como una consecuencia de la disfunción muscular⁸.

Figura 2: Medida del ángulo cráneo-vertebral. El ángulo se evaluó directamente a partir de una vista lateral imagen con una imagen transportador y un borde recto . (C Fernández de las Peñas. Myofascial et al. Trigger points, neck mobility and forward head posture in unilateral migraine.).



Su carácter clínico inespecífico y basado en las diferencias clínicas con la migraña, ha condicionado que los estudios sobre este tipo de cefalea sean complejos. Desafortunadamente, existen pocos ensayos terapéuticos aleatorizados y el arsenal terapéutico es reducido.

Sin embargo, la CTC es frecuente y su asociación con dolor miofascial y otros síndromes de umbral bajo de dolor o de hipersensibilidad a los estímulos sensitivos, hace que sea una entidad clínica importante.

La cefalea tipo tensión episódica en niños suele comenzar sobre los 7 años. Este dato coincide más o menos con la edad de aparición de la primera cefalea en el paciente de nuestro caso. El debut precoz de la misma puede implicar un peor pronóstico. En un estudio realizado en pacientes con cefalea tipo tensión, la historia familiar de primer grado con cefalea fue del 32%; si existe un familiar afecto, el riesgo es mayor que en la población general⁹ (como en nuestra caso, cuya madre padece migrañas sin aura).

Tabla 5: Criterios diagnósticos de cefalea tensional crónica (ICHD-III beta¹)	
A.	Cefalea que se presenta de media ≥ 15 días al mes durante más de 3 meses (≥ 180 días por año) y que cumple los criterios B-D.
B.	Duración de minutos a días sin remisión.
C.	Al menos dos de las siguientes cuatro características: <ol style="list-style-type: none"> 1. Localización bilateral. 2. Calidad opresiva o tensiva (no pulsátil). 3. Intensidad leve o moderada. 4. No empeora con la actividad física habitual, como andar o subir escaleras.
D.	Ambas de las siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Solamente una de fotofobia, fonofobia o náuseas leves. 2. Ni náuseas moderadas o intensas ni vómitos.
E.	Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III ¹ .

Comorbilidades y factores predisponentes:

Este tipo de cefalea se asocia con frecuencia a comorbilidad psiquiátrica y médica¹⁰.

Son varios los estudios que la han correlacionado con el síndrome de disfunción témporo-mandibular¹¹, posiblemente debido a un fenómeno secundario.

Sin duda, lo más observado es la patología psiquiátrica. La más frecuente es la ansiedad generalizada (38,5 %), seguida de la depresión mayor (32,7 %). El porcentaje de pacientes con ideación suicida asciende a 17,3 %. Esta comorbilidad se asocia con un peor pronóstico, ya que la cefalea tiende a empeorar en su curso por aumento de la frecuencia, la intensidad y una menor respuesta al tratamiento farmacológico.

Existe una importante asociación con otros tipos de cefalea, sobre todo con la migraña sin aura. La respuesta a los triptanes nos puede ayudar a diferenciar la CT de la migraña¹².

Existen discrepancias entre los diferentes estudios sobre aspectos de estilo de vida (consumo de alcohol, tabaco o actividad física). Un estudio¹³ ha puesto de manifiesto un incremento de la frecuencia con la latitud, por lo que se plantea una posible relación con las concentraciones séricas de vitamina D y se cuestiona el tratamiento con suplementos vitamínicos.

Varios estudios¹⁴ han encontrado una frecuente asociación entre fibromialgia y esta cefalea. Para algunos autores, ambas pertenecen al mismo grupo de síndromes con un trastorno de la percepción o el procesamiento del dolor, y otros plantean que son patologías similares. Abordaremos este tema al final del trabajo.

Un estudio reciente¹⁵ describe la evidencia empírica de una relación bidireccional entre la cefalea tipo tensión y el sueño. La mayoría de los enfermos también padecen insomnio, y los datos longitudinales sugieren que el insomnio es un factor de riesgo para esta cefalea de nueva aparición. Por otro lado, es el dolor de cabeza más común secundario a la apnea del sueño y otros trastornos respiratorios relacionados con el sueño. El paciente de nuestro caso nunca ha padecido insomnio ni sufre ningún trastorno respiratorio.

TRATAMIENTO:

A) No farmacológico: Debe plantearse en todos los pacientes, si bien las evidencias científicas sobre la eficacia de algunos de estos tratamientos son limitadas^{16,17}.

-Las *técnicas de biorretroalimentación con electromiografía (EMG biofeedback)* son eficaces (nivel de evidencia I, grado de recomendación A)¹⁸. Gracias a ellas el paciente aprende a controlar su grado de tensión muscular gracias a la información que recibe de la actividad del músculo o grupo de músculos sobre los que se colocan los electrodos. Un metaanálisis¹⁹ que incluyó un total de 53 estudios lo demostró. El tamaño del efecto fue moderado-alto, y los resultados se mantuvieron en el seguimiento a largo plazo. La frecuencia de los episodios de cefalea fue el parámetro que experimentó niveles más altos de mejoría.

-Algunos estudios indican que la terapia *cognitivo-conductual* y las *técnicas de relajación* también podrían ser útiles (IV C). Sin embargo, no disponemos de evidencias suficientes que demuestren su eficacia de forma definitiva²⁰.

-Existen evidencias del beneficio de la *fisioterapia manual* (I A). Las técnicas de tejidos blandos, como los masajes o estiramientos, parecen resultar más apropiadas que las movilizaciones o las manipulaciones articulares. En un único ensayo clínico controlado con placebo²¹, las técnicas de terapia manual encaminadas a la desactivación de puntos gatillo miofasciales fueron más efectivas que el placebo, si bien las diferencias no llegaron a ser

significativas para todas las variables. Además, según los datos de una revisión sistemática reciente²², la terapia manual multimodal puede ser más eficaz que el tratamiento farmacológico a corto plazo, mientras que el efecto a largo plazo parece ser equivalente al de los fármacos.

-El *ejercicio físico* también puede tener valor terapéutico (I A). En una revisión sistemática reciente²³, se encontró un grado de evidencia fuerte para los ejercicios terapéuticos enfocados a la reeducación y reentrenamiento de la musculatura craneocervical y del hombro. Se requiere un entrenamiento adecuado y una buena colaboración por parte del paciente, puesto que los efectos no son inmediatos.

-La *acupuntura* podría ser una opción terapéutica válida, pero los estudios que se han publicado ofrecen resultados confusos (IV C). En una revisión sistemática que incluyó 31 estudios, los grupos tratados con acupuntura obtuvieron mayores tasas de respuesta que los que se trataron con procedimientos fingidos. Sin embargo, solo diez de los estudios se centraron en la CT, y algunos adolecían de importantes defectos metodológicos. Por otro lado, un metaanálisis que seleccionó cinco ensayos clínicos reveló una eficacia limitada en relación con el placebo²⁴. Un análisis Cochrane también mostró un discreto beneficio de la acupuntura en comparación con el placebo²⁵. Se necesitan nuevos estudios con una estandarización apropiada de los puntos de acupuntura y de la secuencia temporal del tratamiento.

-Existen indicios de que la *inactivación de puntos gatillo miofasciales por medios invasivos* podría mejorar a estos pacientes (IV C)¹³. Se pueden utilizar las siguientes técnicas:

- a) *La punción seca*: Consiste en la introducción de una aguja (generalmente de acupuntura), sobre el punto gatillo. De esta forma, se pueden inactivar los puntos gatillo de músculos que provocan dolor referido en la cabeza y que pueden contribuir al dolor, como el músculo temporal o el trapecio superior. Aunque algunos trabajos sugieren que puede ser útil como tratamiento adyuvante de las técnicas de fisioterapia convencional, se requieren nuevos estudios bien diseñados para confirmar estos resultados²⁶.
- b) *La infiltración de anestésicos locales*: No hay evidencias de su utilidad por el momento. En un estudio abierto, los autores no observaron ningún beneficio²⁷ (IV C).
- c) *La inyección local de toxina botulínica*²⁸.

B) Tratamiento farmacológico:

Tratamiento de los episodios:

-Los *antiinflamatorios no esteroideos* son la primera elección. Existe evidencia convincente para el uso de ibuprofeno (solo o con cafeína), ketoprofeno, naproxeno, salicilatos y paracetamol (I A)²⁹. Varios estudios comparativos han demostrado una eficacia superior de ibuprofeno sobre paracetamol o aspirina, y una eficacia similar a ketoprofeno o naproxeno en dosis equipotentes. La aspirina y el paracetamol obtienen eficacias similares. Aunque la eficacia de los AINE ha sido demostrada en diversos estudios, el beneficio obtenido es moderado. Con frecuencia, la dosis del fármaco empleada es insuficiente, lo que puede contribuir a una eficacia inadecuada. Unas dosis orientativas recomendables (IV C) son las siguientes: aspirina (1.000 mg), paracetamol (1.000 mg), ibuprofeno (600-800mg), naproxeno (1.000 mg), ketoprofeno (75mg), ketorolaco oral (20mg) o intramuscular (60 mg) e indometacina (50mg). Es preferible la administración de una dosis única, repetible al cabo de 2 horas, y se deben evitar dosis adicionales. Las formulaciones que contienen una combinación de analgésicos o con otros fármacos se han de evitar o bien emplear de un modo particularmente juicioso (IV C). Si se

emplea una combinación, esta debería ser de cafeína asociada a paracetamol, aspirina, ibuprofeno, o indometacina con procloperazina, pues diversos estudios han demostrado que esta asociación es superior a los fármacos por separado³⁰⁻³¹⁻³²⁻³³⁻³⁴. En nuestro paciente, al ser alérgico a AINES estas opciones se ven más reducidas.

-Otra posibilidad es el uso combinado de *analgésicos con antieméticos*, ya que podrían favorecer el vaciamiento gástrico y su absorción. Asimismo, en casos seleccionados de pacientes en que existe un componente postural manifiesto (contracturas) o ansiedad, se podrían combinar con *relajantes musculares*³⁵.

-No existe evidencia suficiente con los *inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo 2* (eficacia antiinflamatoria similar a los AINE, perfil gastrointestinal más favorable) para recomendar su uso en esta cefalea.

Tratamiento preventivo:

-Los fármacos de primera elección *antidepresivos tricíclicos (ADT)*. Se sabe que su efecto analgésico se produce en ausencia de depresión y que las dosis eficaces para el control del dolor son menores que las necesarias para tratar la depresión. El más frecuentemente utilizado es la amitriptilina³⁶⁻³⁷, que ha demostrado su efectividad en al menos seis ensayos frente a placebo, reduciendo el índice de cefalea en torno a un 30 % (I A). Se recomienda su empleo por periodos de 6 meses, comenzando con una dosis baja nocturna debido a su efecto sedante (10-25 mg) seguida de un incremento lento (10-25 mg por semana) hasta alcanzar una dosis recomendable de 25-75 mg/día. Su efecto beneficioso suele comenzar al cabo de unas 2 semanas de tratamiento y es máximo a las 2-3 semanas. Distintos estudios informan que la mejoría se incrementa con el tiempo hasta el sexto mes³⁸. Su uso debe evitarse en pacientes con glaucoma, hipertrofia de próstata, estreñimiento importante, enfermedad hepática grave (su metabolismo es hepático) o arritmia cardíaca (particularmente en el bloqueo auriculoventricular). Los efectos secundarios más frecuentes que limitan su uso son secundarios a su actividad anticolinérgica (boca seca, visión borrosa y mareo) y suelen ser evidentes a partir de los 75mg/día³⁵, si bien algunos pacientes ya los refieren con dosis de tan solo 10 mg. Los pacientes que no la toleran pueden optar por nortriptilina³⁶. La dosis inicial es de 10 mg, hasta un máximo de 100 mg diarios, siendo la dosis media eficaz de 25-50 mg/día. Se recomienda también su administración en dosis única nocturna debido a su efecto sedante. Otra opción es la clomipramina.

-Los *antidepresivos tetracíclicos*³⁹⁻⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴² (mirtazapina, maprotilina y mianserina) también han mostrado efectividad (I A). La mianserina es la que menos efectos secundarios tiene y la de menor riesgo cardiotoxico en relación con su menor actividad anticolinérgica. Su dosis inicial es de 10mg, hasta un máximo de 60-90mg, con una dosis media eficaz de 30-40mg al día en dosis única nocturna⁴³.

-Los *inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)* son, en general, menos eficaces. El citalopram y la sertralina han demostrado menor eficacia que los ADT en ensayos a corto plazo, por lo que actualmente no se recomiendan. Deben evitarse en casos de antecedente de infarto de miocardio y en combinación con los ADT.

-La *venlafaxina (ISRSN)* tampoco ha demostrado ser más eficaz que el placebo o la amitriptilina en la disminución de la frecuencia de la cefalea⁴².

-La *tinazidina* (relajante muscular) ha sido efectiva en un ensayo clínico frente a placebo en mujeres, pero no fue superior a placebo en otro estudio, por lo que aunque puede representar una opción terapéutica, se requieren estudios adicionales para establecer recomendaciones⁴⁴.

-Otras medidas como la administración de extractos naturales y vitamina B2 han mostrado eficacia en algún estudio aleatorizado⁴⁵.

-Un estudio aleatorizado doble ciego con *memantina* (*Antagonista no competitivo de receptores NMDA*) no observó diferencias significativas frente a placebo⁴⁶.

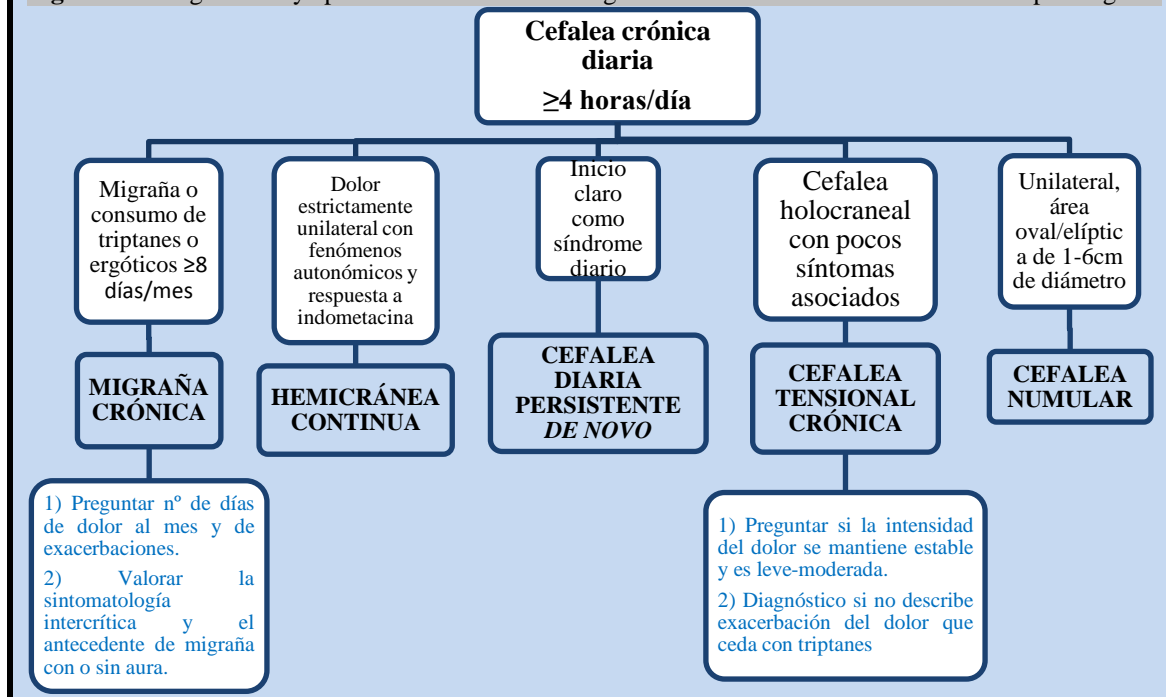
-La *toxina botulínica* no está indicada en esta cefalea al no haber demostrado eficacia. Los resultados en estudios doble ciego controlados con placebo son contradictorios e inconcluyentes⁴⁷. La variabilidad de los lugares de inyección, de las dosis y del tipo de toxina empleados hace difícil la interpretación de sus resultados⁴⁸. En nuestro paciente, pese a sospechar esta entidad, se ensayó BTX-A para tratar de descartar una posible MC.

B. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN CADA CASO:

a) CEFALÉAS PRIMARIAS:

En este apartado se comentarán las características clínicas de las cefaleas primarias que integran el concepto de cefalea crónica diaria de duración prolongada que requirieron una valoración en este paciente a la hora de la realización del diagnóstico diferencial: CTCD, MC, HC, CDPN y cefalea numular.

Figura 3: Algoritmo y puntos clave en el diagnóstico de las CCD de duración prolongada:



1) Migraña crónica:

Es una cefalea que aparece durante al menos quince días o más al mes, por un periodo mínimo de tres meses y el dolor durante un mínimo de ocho días presenta características de cefalea migrañosa (con o sin aura)⁴⁹.

No es un proceso irreversible. Se describe como una transformación, que se da a dos niveles: clínico y fisiológico⁵⁰. Los parámetros que influyen en su reversibilidad no se han perfilado de forma óptima. Parece ser que un número de días de dolor más próximo a 15 que a los 30 habituales así como la ausencia de alodinia pueden favorecer la evolución de una forma crónica a una episódica⁵¹.

Desde un punto de vista clínico, el perfil de paciente es el resultado de una constelación de síntomas que se presentan durante la crisis y también en las fases intercríticas. En su calendario de dolor, alternarán días de cefalea pulsátil, invalidante, de características típicamente migrañosas, con otros de dolor más sordo, holocraneal, opresivo, de intensidad leve y que semiológicamente recordarán a una cefalea tensional. Sin embargo el sustrato biológico de este dolor es en realidad el de la migraña y por tanto, respondería a triptanes, mientras que la CT del paciente no migrañoso no remite con estos fármacos. Este tipo de presentación, en la que existe una cefalea de base y sobre la que el paciente experimenta episodios de empeoramiento general podría recordarnos a la que padece el paciente de nuestro caso.

Es típica la presencia de susceptibilidad ambiental en ausencia de crisis de migraña, manifestada como fotofobia y/o fonofobia, dolor con los movimientos cefálicos y alodinia como expresión clínica del fenómeno de sensibilización central a nivel de las neuronas del complejo nuclear trigeminal⁵². Se podría decir por tanto que la MC no es sólo un aumento en el número de días de dolor.

Tabla 6: Criterios diagnósticos de migraña crónica (ICHD-III beta)	
A.	Cefalea (tipo tensional o migrañoso) durante un periodo de 15 o más días al mes durante más de 3 meses que cumple los criterios B y C
B.	Aparece en un paciente que ha sufrido al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D para la 1.1. Migraña sin aura y/o los criterios B y C de la 1.2 Migraña con aura
C.	Durante un periodo de 8 o más días al mes por espacio de más de 3 meses cumple cualquiera de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Criterios C y D para la 1.1 Migraña sin aura 2. Criterios B y C para la 1.2 Migraña con aura 3. En el momento de aparición el paciente cree que es migraña y se alivia con un triptan o derivados ergóticos
D.	Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III

Tratamiento preventivo oral: Engloba 3 caminos que deben seguirse de una manera combinada:

1) Manejo de los *factores cronificadores*.

2) *Tratamiento sintomático*:

La base será el uso de AINEs y triptanes. Se ha observado que existe una mayor optimización con el uso de triptanes y un preventivo asociado, pero inferior en los pacientes con migraña crónica que en aquellos con migraña episódica. Debe recordarse que el número máximo de días al mes de consumo recomendado es de 10 con los triptanes y 15 con los AINE.

3) *Tratamiento preventivo oral*: (Lamentablemente, son escasos los ensayos clínicos realizados).

- Topiramato: Se trata del único fármaco, junto con onabotulinumtoxinA, con un nivel de evidencia I grado de recomendación A. Los dos ensayos clínicos fundamentales, uno americano⁵³ y otro europeo⁵⁴, demostraron su eficacia frente a placebo. La dosis estándar que se propone es de 100 mg/día, aunque dosis tan bajas como 50 mg/día pueden ser también eficaces. Sin embargo, presenta numerosos efectos adversos.

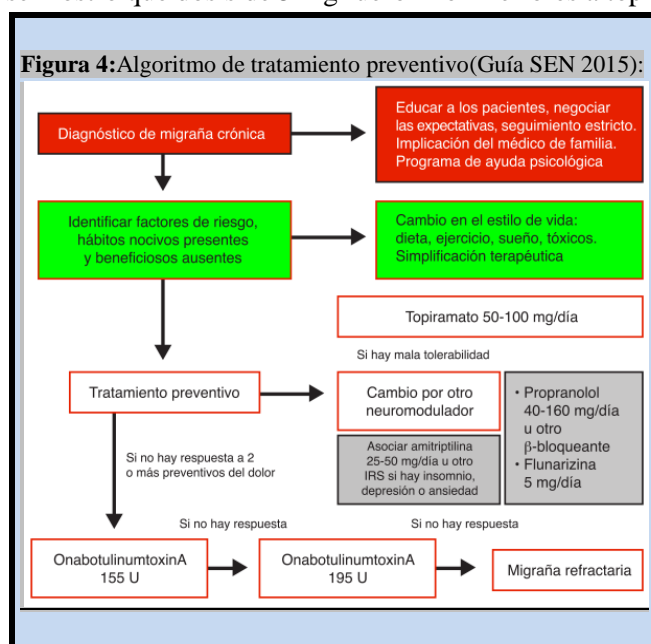
-Propranolol: En un ensayo comparativo con tres brazos, resultó ser tan eficaz a dosis elevadas (160 mg/día) como candesartán a 16 mg/día (II B)⁵⁵.

- Valproato sódico: La dosis de 500 mg dos veces diarias fue eficaz, frente a placebo, reduciendo significativamente tanto el dolor como la frecuencia de las crisis (III C)⁵⁶.

- Pregabalina: En un estudio abierto⁵⁷, a una dosis inicial de 75 mg/día, que fue incrementada según la respuesta y la tolerabilidad, mostró eficacia en cuanto a frecuencia de ataques de migraña, gravedad de los mismos y tratamiento de rescate usado. No obstante, fueron frecuentes los efectos secundarios tales como mareo, somnolencia y alteración del pensamiento (IV C).

- Zonisamida: Un estudio retrospectivo ha mostrado su utilidad con dosis recomendadas de entre 100 y 200 mg/día (IV C)⁵⁸.

- Flunarizina: En un estudio realizado en series independientes en el que se comparó su eficacia frente a topiramato, se mostró que dosis de 5 mg fueron no inferiores a topiramato (IV C)⁵⁹.

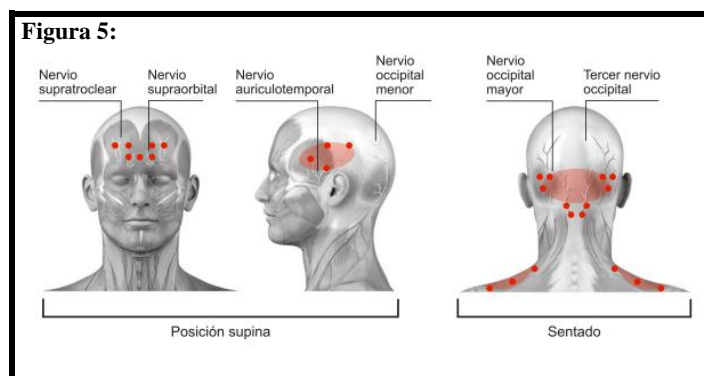


Seguidamente, existen otras opciones:

4) Bloqueos anestésicos:

- *Del nervio occipital*: con bupivacaína durante 4 semanas consecutivas; disminuyó significativamente el número de días de cefalea (II B) en un ensayo recientemente publicado⁶⁰.
- *Del ganglio esfenopalatino*: mediante la instilación de un anestésico local que podría disminuir la intensidad del dolor. (IV C)⁶¹. En la práctica clínica se utiliza en pocos hospitales.

5) *Tratamiento preventivo con onabotulinumtoxinA*: Está indicada (I A), tras la publicación de los estudios PREEMPT⁶²⁻⁶³⁻⁶⁴. En España, en enero de 2012, se aprobó como tratamiento preventivo de la MC “en pacientes que no han respondido adecuadamente o son intolerantes a los medicamentos profilácticos”. Se propone comenzar en pacientes con falta de respuesta a un b-bloqueante y topiramato u otro neuromodulador, en quienes no toleran dichos fármacos o los tienen contraindicados. Se aplicarán las correspondientes cantidades (5 U por punto de inyección) en puntos clave donde aproximadamente se encuentran los terminales nerviosos sensitivos, responsables de la conducción dolorosa (ver figura 5). Una de sus principales desventajas es su elevado coste.



6) *Acupuntura*: Es un método preventivo complementario y alternativo, en el que se están realizando numerosas investigaciones⁶⁵. Se realizó un estudio⁶⁶ controlado y aleatorizado que, pese a sus limitaciones, indicó que la acupuntura es superior al topiramato. Se tuvieron en cuenta múltiples variables clínicas, incluyendo el número de días de dolor moderado/severo al mes (se observó un descenso significativo), días de cefalea al mes, discapacidad provocada por el dolor, medidas de la calidad de vida así como el sufrimiento psicológico. Ocurrieron un 6% de efectos adversos en el grupo de la acupuntura; y un 66% en el grupo del topiramato. Se concluyó que deberían realizarse futuros estudios sobre los efectos de la acupuntura a largo plazo en la MC.

Perspectivas terapéuticas de la migraña crónica refractaria:

-En ocasiones en las que la respuesta a alguno de los tratamientos preventivos de primera línea haya sido parcial, debe plantearse el *incremento de las dosis* por encima de lo establecido si el fármaco es bien tolerado⁶⁷.

-Una opción es la utilización de fármacos con diferentes mecanismos de acción de forma simultánea⁶⁸. En estudios abiertos, las *combinaciones* de fármacos con b-bloqueantes y valproato sódico o b-bloqueantes y topiramato⁶⁹ resultan eficaces en más del 50 % de los pacientes que no respondieron a ambos fármacos en monoterapia (IV C). Sin embargo, estos resultados no se han confirmado en un ensayo clínico reciente⁷⁰ en el que la combinación de topiramato y propranolol no fue superior a su administración en monoterapia (II B).

-Aparte de los estudios ya citados de *zonisamida* en migraña crónica, este fármaco se ha ensayado específicamente en pacientes con migraña refractaria con resultados contradictorios⁷¹.

-La *memantina* (antagonista de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDAr)), utilizada a dosis de entre 10 y 20mg/día, ha mostrado eficacia en un estudio abierto⁷² realizado en tan solo 28 pacientes (IV C).

-La *estimulación del nervio occipital* ha sido evaluada en tres ensayos clínicos y en un metaanálisis reciente⁷³. Los resultados obtenidos muestran una disminución del número de días de cefalea (nivel de evidencia II, grado de recomendación B), si bien con un elevado porcentaje de efectos adversos. Por ello, solo debe recomendarse en pacientes seleccionados y preferiblemente en el contexto de ensayos clínicos.

-Existen casos aislados de pacientes con migraña refractaria y depresión concomitante en los que la *estimulación vagal* ha resultado eficaz⁷⁴ (IV C).

- *Acupuntura*: Se realizó un ensayo no aleatorizado cuasi-experimental para la cefalea refractaria⁷⁵. Tras la aplicación de un ciclo de acupuntura, el total de la escala de dolor disminuyó en un 50,8%; la intensidad, en un 48,3%; la frecuencia, en un 45%; el consumo de analgésicos, en un 48,5%; la discapacidad, en un 47%; el sueño mejoró en un 66,8%. No se observaron efectos adversos. El 56% de las cefaleas fueron migrañas. Se concluyó que este procedimiento consume escasos recursos y es altamente efectivo en el tratamiento complementario.

2) Cefalea diaria persistente de novo o de nueva aparición:

Cefalea persistente, cuyo rasgo principal es ser diaria desde el inicio el cual se recuerda con claridad. Este inicio es agudo (“de un día para otro”). El dolor carece de rasgos clínicos característicos, suele ser uni o bilateral, preferentemente se localiza en región temporal, pero puede ser también occipital u holocraneal y comparte elementos de la cefalea tensional y la migraña. Sin embargo, este dolor se diferencia de estas dos entidades porque el sujeto recuerda de forma inequívoca cuándo comienza su cuadro álgico y por tener peor pronóstico y respuesta al tratamiento⁷⁶. En nuestro caso clínico, el paciente no recuerda un inicio claro y brusco de esta cefalea, por lo que inicialmente este diagnóstico se descartó. Sin embargo, debido a su curso clínico refractario se ha llegado a pensar en esta entidad.

Es más frecuente en niños que en la población adulta⁷⁷. Las infecciones (principalmente de *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* y virus de Epstein-Barr) pueden ser un hecho desencadenante de esta cefalea y son más frecuentes en esta franja etaria. Otros estudios han determinado que su prevalencia es mucho mayor en adolescentes⁷⁸. Al ser la cefalea de nuestro caso, un dolor que comenzó en la niñez(múltiples infecciones) y cesó, y que su enfermedad actual tiene comienzo en la adolescencia, compartiría estas características con la cefalea persistente.

Para ciertos autores, podrían tener mayor predisposición, al igual que para otras cefaleas, las personas altas y de cuello largo con hiperlaxitud cervical, lo que haría más vulnerables a las aferencias sensitivas hacia el núcleo espinal del trigémino⁷⁹. Las características físicas de nuestro paciente también coincidirían con esto. En algunos pacientes se ha detectado un aumento del TNF- α , citocina proinflamatoria implicada tanto en fenómenos autoinmunes e inflamatorios en el SNC como en el inicio de la cascada del dolor, que no se modifica tras un tratamiento agresivo, lo que podría ser un marcador de casos refractarios⁸⁰. Tampoco puede descartarse en algunos pacientes un origen psicógeno. Sea como sea, ninguna de estas teorías ha pasado del plano especulativo por falta de pruebas suficientes.

El diagnóstico exige descartar todas las posibles causas secundarias (arteritis de células gigantes, sinusitis esfenoidal, cefalea post-traumática...etc). De especial interés resulta diferenciar esta cefalea de las secundarias a alteración de la dinámica de líquido cefalorraquídeo (LCR) por hipo o hipertensión, cuya expresividad clínica puede simular esta entidad. De estas entidades, hablaremos más adelante en este trabajo. Algunos autores recomiendan la práctica sistemática de RM cerebral con gadolinio y angio-RM cerebral venosa, y hacer una punción lumbar, siempre midiendo la presión, si los datos de neuroimagen son negativos (IV C)⁸¹.

Tabla 7: Criterios diagnósticos de cefalea diaria persistente de novo (ICHD-III beta)¹

A.	Cefalea persistente que cumple los criterios B y C
B.	Inicio inconfundible y que se recuerda con claridad, con dolor continuo e ininterrumpido durante 24 horas
C.	Presente durante más de tres meses
D.	Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III

En el caso que nos ocupa, el paciente podría padecer la segunda subforma, denominada refractaria (resistente al tratamiento y sin pautas específicas). Aunque sin mucho fundamento, lo habitual es tratar al paciente en función del fenotipo clínico, tensional, migrañoso o mixto. Puede manejarse el dolor con *anti-inflamatorios* y/o *triptanes*, asociando aquellos fármacos de uso habitual en la profilaxis de migraña y cefalea tensional. Otros tratamientos(respuesta, aun parcial): *onabotulinumtoxinA*, *bloqueos nerviosos*, *metilprednisolona i.v.*, *doxiciclina*, *mexiletina*, *naltrexona*, *naratriptán* y *prazosina*⁸².

3) Cefalea numular:

Es una cefalea de duración muy variable, que por lo general tiende a ser crónica. El dolor se localiza en un área circunscrita del cuero cabelludo circular u ovalada de 1-6 cm de diámetro, que el paciente señala “a punta de dedo”, y que no cambia de forma ni de extensión durante la evolución (en ausencia de lesiones estructurales subyacentes). Suele ser tensivo, quemante o punzante, de intensidad leve o moderada y no se irradia ni despierta al paciente.

En el área donde se origina el dolor es común observar la presencia de una secuencia de paroxismos multidireccionales con escaso acompañamiento autonómico, así como la existencia de una combinación variable de trastornos sensitivos (hipoestesia, disestesia, alodinia) e incluso cambios tróficos (alopecia *areata*). También se ha descrito sensibilidad en el punto de emergencia del nervio pericraneal o a lo largo de su trayecto ⁸³.

La localización más típica (aun cuando la topografía puede ser muy difusa, e incluso multifocal), es el *tuber parietale*, territorio frontera donde las fibras de los nervios supraorbitario y occipital mayor se entremezclan conformando una unión funcional. Puede asociarse con otras cefaleas primarias como la migraña, la CT, la *epicránea fugax* y la cefalea hípica.

El mecanismo que subyace en este tipo de dolor no está bien definido. En aquellos pacientes en los que la evolución del dolor sigue un patrón *cluster-like* se sugiere un origen probablemente central.

El área numular presenta un umbral bajo al dolor en algometrías ⁸⁴.

Tabla 8: Criterios diagnósticos de cefalea numular (ICHD-III beta) ¹	
A.	Cefalea continua o intermitente que cumple el criterio B
B.	Se localiza únicamente en un área del cuero cabelludo con las siguientes cuatro características: <ol style="list-style-type: none">1. Contorno bien perfilado2. Tamaño y forma fijos3. Redondo o elíptico4. 1-6 cm de diámetro
C.	Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III

En el 75 % de casos, es crónica y continua. Se han descrito remisiones completas y también recurrencias tras la remisión.

Estos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con *indometacina*. Cuando el dolor es más constante y de carácter continuo posiblemente se impliquen estructuras epicraneales, y el abordaje terapéutico debería entonces basarse bien en fármacos *neuromoduladores* (*gabapentina*, *lamotrigina* entre otros), o bien en terapias alternativas que han demostrado eficacia en casos seleccionados (*toxina botulínica tipo A*) ⁸⁵.

En el caso que nos ocupa, nuestro paciente no presenta un área concreta y circunscrita de dolor que pueda señalarse a punto de dedo, por tanto se descartó este subtipo de CCD.

4) Hemicránea continua:

Es una cefalea persistente, estrictamente unilateral, asociada a lagrimeo, inyección conjuntival, congestión nasal, rinorrea, sudoración y/o rubefacción frontal y facial, miosis, ptosis, sensación de taponamiento en los oídos, edema palpebral y/o inquietud o agitación. Los signos y síntomas autonómicos son ipsilaterales al dolor. El dolor es por lo general opresivo, localizado en la región anterior del hemicráneo sintomático, de intensidad leve o moderada a lo largo del día. Se han descrito también casos atípicos con dolor bilateral o incluso alternante. Sobre este dolor basal los pacientes experimentan exacerbaciones de dolor más intenso, que pueden durar entre 20 minutos y varios días, que se acompañan de los fenómenos óculo-vegetativos ya descritos. También se han relatado, cuando el dolor se hace más intenso, discomfort ocular ipsilateral, náuseas, vómitos, foto/fonofobia y paroxismos punzantes.

De forma característica, responde completamente a la *indometacina* en muchas ocasiones en las primeras 24 horas de tratamiento. En inyección intramuscular erradica el dolor en menos de dos horas⁸⁶.

No existen precipitantes de dolor a diferencia de otras cefaleas primarias como la migraña. Respeta el sueño nocturno, en contraposición a la CR. La palpación de la nuca puede demostrar hipersensibilidad uni o bilateral en algunos pacientes. El curso es crónico desde el inicio de la sintomatología en la mayoría de los pacientes⁸⁷.

La cefalea cervicogénica podría confundirse con esta entidad, por su carácter unilateral y cronicidad. Pero en la primera no hay desencadenantes del dolor ni síntomas/signos sugestivos de afectación del cuello.

En nuestro paciente, esta cefalea se descartó debido a que nunca ha presentado una unilateralidad del dolor. Es la CCD a la que menos se parece su clínica.

b) CEFALÉAS SECUNDARIAS:

1. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS:

Existen numerosas pruebas complementarias y otros métodos diagnósticos que pueden estar indicados en pacientes con cefaleas. Se abordan aquí aquellos que se utilizan en el diagnóstico diferencial de las cefaleas y que pueden condicionar su actitud terapéutica. La mayoría de los pacientes se pueden diagnosticar mediante una buena historia clínica y una exploración minuciosa. Ver tabla 9.

a) Análisis de sangre.
b) Punción lumbar: medir siempre la presión de apertura del LCR. No realizarse sin haber descartado proceso expansivo intracraneal subyacente, coagulopatía, plaquetopenia (<50.000 plaquetas/ μ l), ni en pacientes anticoagulados.
c) Neuroimagen craneal: (mayor rentabilidad) Su elección se realizará de forma individualizada y según las posibilidades del ámbito asistencial ⁸⁸ :
<u>RM:</u> Es más sensible para visualizar lesiones de sustancia blanca, estructuras de la fosa posterior y alteraciones venosas. Se recomienda dadas su mayor sensibilidad y rentabilidad diagnósticas en: cefaleas no agudas(III B), en cefaleas atípicas, convulsiones, presencia de síntomas o signos neurológicos focales, presencia de factores de riesgo (tumores sistémicos, infección por VIH, otras causas de inmunodepresión, alteraciones de la hemostasia, otros), cambios en el patrón temporal o las características de las cefaleas y el resto de las situaciones de alarma.
<u>TC:</u> Permite una mejor valoración de estructuras óseas. Es de elección en: TCE, sospecha de hemorragia subaracnoidea, alteraciones óseas o presencia de contraindicaciones para realizar una RM (portadores de marcapasos) (II A). -La solicitud rutinaria en pacientes crónicos sin criterios de alarma no está indicada, pues la presencia de alteraciones significativas en estas poblaciones es comparable a los voluntarios sanos.
<u>Angiografía:</u> sospecha de aneurismas o malformaciones vasculares, disecciones arteriales, trombosis venosas, vasculitis, vasoespasmo y en el síndrome de vasoconstricción reversible. Tendencia actual: técnicas incruentas (angio-TC o angio-RM)(II B). En fase venosa : verificar existencia de hipoplasia y/o estenosis de algún seno venoso.
<u>Radiografía simple:</u> Escasas indicaciones; ante la sospecha de: mastoiditis, sinusitis, malformaciones óseas de la charnela craneocervical y sospecha de enfermedad de Paget.
d) Electroencefalografía: sospecha de epilepsia y la cefalea o alguno de sus síntomas puedan formar parte de sus manifestaciones(crisis epilépticas desencadenadas por auras migrañosas),(migralepsia), cefaleas de corta duración, auras atípicas (síntomas gástricos, alucinaciones olfativas, alucinaciones visuales circulares), especialmente si duración es breve, y pacientes con FR para epilepsia.
e) Pruebas clínicas: La palpación manual con una presión estandarizada es la prueba más sensible y específica para la evaluación de la hipersensibilidad en la musculatura pericraneal en CT. No es específica y no permite discriminar entre diferentes tipos de cefalea primaria ni secundaria.

2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE NUESTRO PACIENTE:

CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO INTRACRANEAL NO VASCULAR:

a) Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal idiopática o *pseudotumor cerebri* primario:

La hipertensión intracraneal idiopática o el síndrome pseudotumor cerebro primario viene definido por un aumento de la presión intracraneal en ausencia de lesión estructural intracraneal o hidrocefalia. La cefalea es habitualmente diaria, holocraneal o de localización frontotemporal o retroocular bilateral o unilateral, pulsátil u opresiva, y se agrava con la tos, las maniobras de Valsalva o el esfuerzo^{89,90}. Las manifestaciones visuales incluyen oscurecimientos transitorios relacionados con los cambios posturales, diplopia por afectación del sexto par y pérdida de agudeza en el 25 % de los pacientes, llegando a la ceguera en el 4-10 % de los casos⁹¹. Otros síntomas son tinnitus pulsátil y dolores o parestesias radicales. Ver tabla 10:

Tabla 10: Criterios diagnósticos (modificado de Friedman et al)
Síndrome de pseudotumor cerebri^a
A. Papiledema.
B. Exploración neurológica compatible con la normalidad (excepto por la posible afectación de pares craneales).
C. Neuroimagen sin alteraciones. Se requiere: -RM cerebral en las secuencias habituales en pacientes de riesgo (mujeres y con sobrepeso). -RM cerebral y angio-RM con fase venosa en el resto de pacientes.(En caso de no poder realizarse una RM cerebral, sustituirla por un TC cerebral con contraste).
D. Estudio de LCR (bioquímica) normal.
E. Presión de apertura de LCR elevada (≥ 250 mm en adultos, ≥ 280 mm en niños [≥ 250 mm en niños si no hay sobrepeso y no está sedado])
Síndrome de pseudotumor cerebro sin papiledema
A. Si se cumplen los criterios B-E previos y además el paciente tiene afectación uni o bilateral del VI par craneal.
B. En ausencia de afectación del VI par craneal, el diagnóstico es posible pero no puede confirmarse, si se cumplen los criterios B-E previos y además se dan 3 de los 4 criterios de neuroimagen siguientes: <ol style="list-style-type: none">1. Silla turca vacía.2. Aplanamiento de la pared posterior del globo ocular.3. Distensión del espacio subaracnoideo perióptico con o sin tortuosidad del nervio óptico.4. Estenosis del seno transversal.

^a El diagnóstico de SPC es definitivo si se cumplen los criterios A-E. El diagnóstico de SPC es probable si se cumplen los criterios A-D pero la presión de apertura de LCR es inferior a la exigida.

El síndrome de HTIC sin papiledema podría comportarse como factor de riesgo para la cronificación de la migraña, especialmente en el subgrupo de pacientes con un índice de masa corporal elevado o con alteraciones a nivel del sistema venoso⁹². En nuestro caso clínico, pese a no haberse realizado nunca una angiografía venosa, no aportaría nueva información, debido a que la hipoplasia y estenosis de seno transversal se han descrito también en pacientes sanos. En una serie de pacientes con MCR se encontró que en el 86,4% la presión de apertura de LCR era

$\geq 200\text{mmHg}$. La normalización de ésta se tradujo en una remisión del dolor crónico en el 77,3% de los pacientes⁹³. Por ello, debería plantearse esta sospecha diagnóstica ante todo paciente con MCR de evolución tórpida aun cuando la valoración oftalmológica y el estudio del sistema venoso no sean sugestivos. En nuestro caso, no se ha descartado la sospecha de que el paciente pudiera padecer este síndrome, así que se podría proponer investigar esta causa.

Tratamiento:

- 1º) Recomendación de perder peso en pacientes obesos⁹⁴.
- 2º) El fármaco de primera elección es la *acetazolamida oral* a dosis inicial 250 mg/día lentamente ascendente, habitualmente hasta 1-2 g/día repartidos en 2-3 tomas.
- 3º) Como fármacos de segunda elección se utilizan la *furosemida* y el *topiramato* (capacidad para inhibir la anhidrasa carbónica y favorecer la pérdida de peso).
 - Los corticoides orales no se recomiendan por sus efectos secundarios a largo plazo y su efecto rebote. Tampoco se usan actualmente las punciones lumbares repetidas.
- 4º) Cuando falla el tratamiento médico puede valorarse la *cirugía*: derivación del LCR o descompresión del nervio óptico (esta última se limita sobre todo a aquellos casos con pérdida visual importante). No queda establecido cuál es la mejor técnica y depende de los recursos locales.
 - A pesar de haberse demostrado la presencia de estenosis de senos venosos en la mayoría de pacientes, la colocación de *stents* no se considera un tratamiento establecido, como tampoco lo es la cirugía bariátrica.

b) Cefalea atribuida a hipotensión intracraneal espontánea:

Entidad causada por una fuga de LCR, normalmente a nivel espinal, más frecuente en mujeres alrededor de la cuarta década (aunque puede presentarse a cualquier edad). Algunos pacientes relatan un antecedente de trauma leve. Muchos pacientes tienen manifestaciones sugestivas de trastornos del colágeno, como la hiperlaxitud de la piel o articular.

La cefalea ortostática es el síntoma principal, suele ser bilateral, de predominio occipital, de intensidad variable, y puede empeorar con la tos o las maniobras de Valsalva. La naturaleza ortostática de la cefalea es menos evidente en casos evolucionados, y en ocasiones puede ser no postural o incluso empeorar con el decúbito. Otros síntomas frecuentes son la rigidez de cuello, las náuseas y/o vómitos y los síntomas cocleovestibulares como tinnitus, hipoacusia, inestabilidad o vértigo.

Diagnóstico:

-La RM craneal se considera la técnica de imagen de primera elección. Ésta muestra signos típicos en la mayoría de los pacientes; y los más frecuentes son:

- a) El realce difuso dural con gadolinio.
- b) Los higromas o hematomas subdurales.

Otros signos son: la dilatación de las venas corticales, la hiperemia hipofisaria, el desplazamiento caudal encefálico (pseudo-Chiari) y el reciente signo de la distensión venosa, caracterizado por la convexidad del margen inferior del seno transversal en la secuencia T1 sagital^{95,96}.

-La RM medular puede mostrar captación meníngea, colecciones epidurales o divertículos meníngeos. Además, las secuencias con supresión de grasa pueden identificar la fuga de LCR en algunos casos.

-La mielografía por TC cerebral se reserva para casos sin identificación de la fuga de LCR que no responden al tratamiento. El diagnóstico, según los criterios de la CIC-3¹, requiere de una presión de LCR < 60 mm H₂O y/o evidencia de fuga de LCR.

-Los criterios diagnósticos propuestos recientemente por un grupo de expertos permiten el diagnóstico en pacientes con cefalea ortostática sin antecedente de punción lumbar si se da al menos uno de los siguientes⁹⁷:

- a) Baja presión de LCR.
- b) Evidencia de fuga.
- c) Signos típicos por RM.
- d) Mejoría tras parche de sangre.

Tratamiento:

1º) De primera elección es el *reposo en cama y/o hidratación*. También se usan la *cafeína* y la *faja de compresión abdominal*, aunque sin evidencia probada.

2º) Si falla esto, se recomienda el *parche de sangre epidural lumbar* que actúa por aumento de la presión del LCR por compresión del saco dural y sello de la fuga⁹⁸. La eficacia del tratamiento depende del volumen inyectado (10-80 ml) y el reposo en cama las siguientes 24 horas. Se puede repetir en un mínimo de 5 días en caso de fracaso terapéutico⁹⁹.

3º) El abordaje *quirúrgico* se reserva para casos rebeldes al tratamiento con demostración de la fuga de LCR.

En nuestro caso, debemos recordar que el paciente sufrió una cefalea de este tipo tras una cirugía de un quiste pilonidal en la que fracasó la técnica de anestesia epidural, remitiendo posteriormente este episodio. Actualmente, las características semiológicas y clínicas del paciente no nos hacen sospechar esta cefalea. Podríamos pues descartarla; ya que no presenta la cefalea postural típica ni datos radiológicos sugestivos.

c) Cefalea atribuida a malformación de Chiari tipo I:

La cefalea es la manifestación más habitual de esta malformación cuando es sintomática. La cefalea típica se precipita o agrava por la tos y las maniobras de Valsalva.

Las claves para sospechar los casos secundarios a malformación de Chiari tipo I son: edad inferior a 50 años, historia de cefalea de años de evolución, cefalea no precipitada por la tos sino por otras maniobras de Valsalva, localización occipital, presencia de síntomas o signos de fosa posterior como inestabilidad o mareo y ausencia de respuesta a indometacina.

El *tratamiento* de elección es la *craniectomía descompresiva con reconstrucción de la fosa posterior*¹⁰⁰.

En nuestro caso, el paciente no presenta casi ningún criterio clínico, así como tampoco se han hallado signos radiológicos. Se podría descartar, por tanto, esta entidad.

CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO DEL CUELLO:

a) Cefalea cervicógena:

Es un tipo de dolor referido que se origina en estructuras cervicales. Su diagnóstico de confirmación es complejo: requiere de bloqueo anestésico de las estructuras cervicales responsables del dolor, con lo que se logrará la desaparición del mismo¹⁰¹⁻¹⁰²⁻¹⁰³⁻¹⁰⁴. Dicha técnica, precisa ser realizada bajo control radiológico y no está disponible en todos los centros.

La mayoría de las veces su diagnóstico será solo el de una forma probable, de acuerdo a criterios puramente clínicos. Ver tabla 11:

Tabla 11: Criterios clínicos¹⁰¹.
1. Dolor unilateral no cambiante.
2. Signos y síntomas que apunten a un origen cervical: irradiación a hombro y brazo; aparición con movimientos/posturas cervicales; aumento con la presión local y giros cervicales; reducción de la extensión del movimiento cervical.
3. Episodios fluctuantes de duración variable o dolor continuo.
4. Dolor de intensidad moderada.
5. Inicio cervical y extensión cefálica anterior.
6. Los bloqueos anestésicos producen abolición completa y transitoria del dolor.
7. Aparición poco después de un traumatismo cervical.
8. Superposición de ataques agudos con: náuseas, vómitos, edema y enrojecimiento periocular, mareo, fotofobia o visión borrosa en el ojo ipsolateral.

La presencia de los cinco primeros hace que el diagnóstico sea posible; la adición de uno o dos de los siguientes, probable; y el bloqueo anestésico positivo, definitivo. Se consideran de máximo valor el inicio cervical con extensión anterior, la irradiación a hombro y brazo y la provocación con el movimiento cervical.

El mecanismo por el que aparece tiene en cuenta 2 factores:

- 1) La existencia de zonas con alta sensibilidad dolorosa en la columna cervical: músculos interespinosos, articulaciones facetarias y discos intervertebrales.
- 2) La convergencia de estos estímulos dolorosos con los derivados del trigémino en el complejo trigémino-cervical(CTC). El CTC alcanza C3, englobado en el asta posterior medular. Se ha probado mediante técnicas de estimulación, que la cefalea surge por estimulación entre C1-C3 (no en niveles más caudales) y que el dolor es más anterior (frontal y orbitario) con estímulos más altos (C1-C2) que con los más bajos (C2-C3), en los que se localiza en vértex y área temporal¹⁰⁵.

Esta entidad puede coexistir con la migraña y ser un factor de su empeoramiento.

Tratamientos:

- Los más eficaces son la *fisioterapia* y los *bloqueos del nervio occipital*¹⁰⁶⁻¹⁰⁷.
 - Las *manipulaciones cervicales pasivas (quiropáticas)* han mostrado resultados pobres¹⁰⁸, aunque suelen combinarse con fisioterapia.
 - En casos refractarios, existen estudios retrospectivos con mejoría notable del dolor tras *ablación por radiofrecuencia de C2 y del tercer nervio occipital*¹⁰⁹.
 - Hay evidencia de buena respuesta a *infiltraciones con lidocaína y corticoides en articulaciones facetarias C1-C2 y C2-C3*, en casos con bloqueo positivo al mismo nivel¹¹⁰.
- Con los procedimientos invasivos la duración de la mejoría oscila de 2 a 5 meses, lo que limita su validez. Los niveles de evidencia y los grados de recomendación de la mayoría de las técnicas que han mostrado eficacia debemos catalogarlos en II y B, respectivamente.
- La infiltración de *toxina botulínica tipo A* en la musculatura cervical no ha mostrado eficacia en un ensayo clínico¹¹¹.

b) Cefalea atribuida a distonía craneocervical:

La distonía de diferentes combinaciones de músculos craneales y cervicales conduce a dolor cervical y a cefalea de localización preferente posterior. Se debe a posturas mantenidas y a movimientos repetidos de agonista-antagonista, que se puede demostrar con electromiografía. El dolor remite al controlar la postura mantenida con *toxina botulínica*¹¹²⁻¹¹³.

CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO DE LOS OJOS:

Engloba diferentes patologías oftálmicas que producen dolor ocular. El dolor es un síntoma inespecífico y aunque puede ser la primera manifestación en muchas ocasiones, generalmente se asocia a enrojecimiento ocular y de los tejidos circundantes, así como a otros síntomas específicos de enfermedad ocular que facilitan su identificación¹¹⁴. Decidí incluir esta patología debido a la importancia de las alteraciones visuales en las cefaleas. Ya fueron descartadas. Sin embargo, persiste enrojecimiento ocular ocasional.

CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO DE LA NARIZ O DE LOS SENOS PARANASALES:

Las lesiones en los senos paranasales y las variaciones anatómicas de la cavidad nasal (como espolón septal, concha bullosa o desviación septal) pueden poseer características clínicas similares a las cefaleas primarias. Se debe considerar la posibilidad de que exista comorbilidad¹¹⁵.

a) Cefalea atribuida a rinosinusitis crónica o recurrente:

Estudios recientes¹¹⁶⁻¹¹⁷ parecen corroborar que, aunque la cefalea ha demostrado ser un predictor negativo de sinusitis crónica, es un síntoma frecuente que aparece en un porcentaje considerable de pacientes. Las características de la cefalea son similares a las de la forma aguda, con fluctuaciones simultáneas al curso de la rinosinusitis crónica. La rinosinusitis crónica es el único hallazgo radiológico objetivado en nuestro paciente, por lo que me parece muy importante la mención de esta entidad.

CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO DE LOS DIENTES:

a) *Bruxismo*: (“rechinar de dientes”) Consiste en movimientos involuntarios de presión y rozamiento de la arcada dental inferior sobre la superior¹¹⁸. Su prevalencia es elevada (8-10 %) y suele relacionarse con situaciones de estrés y ansiedad. Se produce durante el sueño. Algunos pacientes refieren cefalea matutina transitoria de características inespecíficas y molestias mandibulares y témporo-mandibulares¹¹⁹. El uso durante el sueño de una *férula de descarga* adecuada soluciona en muchos casos el problema (IV GECSEN). Esta entidad se descartó debidamente en nuestro paciente.

CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO TEMPOROMANDIBULAR:

a) La disfunción temporomandibular (DTM) o síndrome de Costen: Es el trastorno más frecuente. Aproximadamente un 10 % de los casos son bilaterales, ya que si no es corregida repercute con el tiempo en la articulación no afectada primariamente. El 5 % de los pacientes refieren cefalea con características de migraña o de cefalea tipo tensión (a la que se asocia con más frecuencia)¹²⁰. Esta entidad, también se descartó adecuadamente en el caso que nos ocupa.

CEFALEA POR PNEUMOSINUS DILATANS:

El *Pneumosinus dilatans* (PD) es una dilatación anormal de uno o más senos paranasales, sin evidencia de compromiso óseo (erosión, destrucción, hiperostosis) ni engrosamiento mucoso¹²¹. Su etiología y patogenia no están precisadas; sin embargo, está descrita su asociación con una serie de alteraciones las cuales exceden los contenidos de este trabajo.

Se distingue entre¹²²:

a) *Sinus pneumocele*.

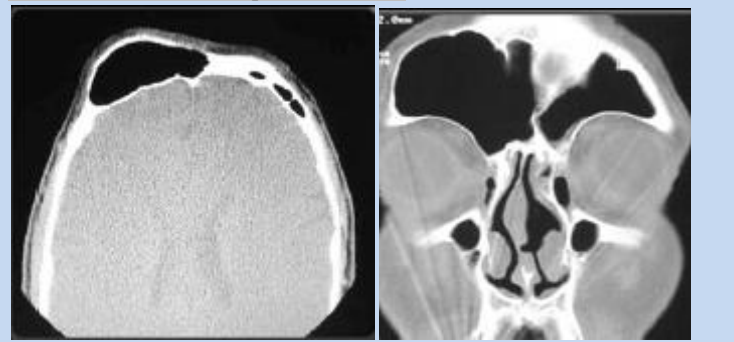
b) Neumatocele (N): compromiso óseo (adelgazamiento) de la pared del SP Involucrado y se asocian con mayor frecuencia a compromiso del seno maxilar¹²³.

c) Seno hiperneumatizado o hiperseno (HN): Se encuentra particularmente hiperinsuflado pero respeta tanto la pared como sus límites óseos. Entendiéndose entonces, que no existirá deformidad facial, ni tampoco compromiso intracraneal, orbital y/o nasal derivado de él¹²⁴.

Clínicamente es de curso benigno, los síntomas y signos son progresivos, producidos por el aumento del tamaño de los SP. Estos van desde la cefalea, anosmia o vértigo incluyendo la deformidad facial, especialmente cuando afecta al seno maxilar o frontal; alteraciones endocrinas y visuales¹²⁵; e incluso puede encontrarse como hallazgo en individuos asintomáticos¹²⁶.

Con respecto a su etiopatogenia se han propuesto la presencia de gas producida por microorganismos, drenaje espontáneo de mucocoele, desbalances entre la actividad osteoblástica y osteoclástica, además de alteraciones en la hormona del crecimiento¹²⁷. La teoría más ampliamente aceptada, postula que el incremento de la presión en el SP por un mecanismo de válvula entre la cavidad del SP y la fosa nasal, es el responsable de la expansión de la primera¹²⁸. En base a lo anterior; para el *manejo* se recomienda: *abrir el ostium de drenaje* del seno o de los senos comprometidos con lo que nos aseguramos de que el SP no siga expandiéndose¹²⁹.

Figura 6: Seno frontal hiperneumatizado:



En nuestro paciente, podríamos hablar de unos senos frontales, maxilares y esfenoidales ligeramente neumatizados. No impresionan de gravedad; pero quizás esto podría contribuir a la configuración de su complicado perfil clínico.

CEFALEA POR SÍNDROME DE SENSIBILIZACIÓN CENTRAL:

El síndrome sensitivo central o disfuncional incluye a la cefalea tensional, a la fibromialgia, al síndrome de fatiga crónica, a la sensibilidad química múltiple, al síndrome de intestino irritable, al síndrome de piernas inquietas, a la dismenorrea primaria, a la cistitis intersticial, al síndrome por dolor miofascial, al dolor de la articulación témporo-mandibular, y a otra serie de patologías con características clínicas, predominio, evolución y tratamiento comunes¹³⁰⁻¹³¹.

Estas entidades comparten la prevalencia femenina, el dolor, el cansancio, los problemas de sueño, la hiperalgesia generalizada y la ausencia de signos de lesión periférica clara.

Como sostienen varios autores¹³², existe una sensibilización central, lo que implica cambios a nivel molecular, químico y funcional en el SNC provocando una amplificación y generalización de dolor y una intensificación de otras sensaciones. También es avalado por los estudios de RM cerebral funcional donde se corrobora percepción dolorosa más amplia y más difusa y con disminución del umbral para la respuesta. Existe una "hiperemocionabilidad" de las neuronas del SNC en respuesta a los estímulos nociceptivos periféricos, de manera que hay una respuesta exagerada a un estímulo doloroso normal (hiperalgesia), duración superior de la respuesta a un estímulo corto (dolor persistente), y una respuesta de dolor después de un estímulo normalmente no-nociceptivo, como tocar o frotar (alodinia).

Los efectos de este bombardeo sensorial a las sinapsis del asta dorsal medular provocan información errada o distorsionada a las estructuras supraespinales, que hace que el estímulo se interprete con diferente modulación perceptiva, cognitiva y afectiva. Existen varias publicaciones sobre los cambios en asta dorsal (e incluso en fibra muscular y fascies aponeurótica) y cambios centrales¹³³, los cuáles adquieren mucha relevancia ya que demuestran que todos los componentes de este síndrome son

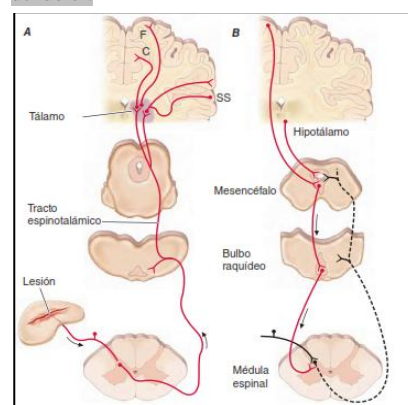
enfermedades sistémicas de origen neuropsiquiátrico. Tener este origen no las convierte en imaginarias, sino psicósomáticas, aunque el término se ha peyorizado hasta considerarse ficticio y facticio. Nada más lejos, pues la demostración de estas alteraciones en los circuitos cerebrales con base en la biología molecular de neuronas, glia y eferentes autonómicos, endócrinos e inmunológicos lo convierten en un paradigma de las enfermedades psiconeuroinmunoendócrinas. (Ver figura 7).

Las alteraciones centrales más reproducidas son la demostración de un aumento de sustancia P, de una clara hiperactividad NMDA, el aumento de BDNF, el registro ampliado del dolor en neuroimágenes, las alteraciones en la polisomnografía y el mal desempeño en pruebas de evaluación cognitiva¹³⁴. Existen pues alteraciones funcionales de circuitos cerebrales. La sensibilización central, es entonces; el mecanismo fisiopatológico común.

Las causas que lo gatillan no son claras y existen diferentes hipótesis etiopatagénicas; como son la viral, la desregulación inmunológica, la disfunción del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y otras endocrinopatías fisiológicas relacionadas, la hipoactividad autonómica mediada neuralmente (HMN), la ritmopatía esencial, la alteración indóctica innata o adquirida, el aumento del estrés oxidativo, el distres psicológico grave. Ninguna se excluye entre si y pueden correlacionarse o ser consecuencia una de otra. Todas incorporan la implicancia de un estresor breve pero evaluado cognitivamente y emocionalmente como grave, en su génesis.

Esta última entidad es a mi parecer la más controvertida. Nuestro paciente el perfil típico de estos pacientes. Pero sí presenta una cefalea tensional cónica diaria y actualmente no existe nada que calme su dolor. Propongo simplemente valorar esta posibilidad, aún sabiendo que el pronóstico terapéutico de estas entidades es aún peor.

Figura 7: Vías de transmisión y modulación del dolor.



6) CONCLUSIONES:

La CCD es una entidad clínica heterogénea que condiciona una importante merma en la calidad de vida del paciente, interfiriendo en la esfera social, laboral y familiar. El consumo de recursos sanitarios por parte de estos pacientes, así como los gastos directos e indirectos que se derivan de esta entidad, la convierten en un problema sanitario de primer orden. En el caso clínico que nos ocupa, he podido vivir de primera mano, como todas estas variables se suman al dolor del paciente y disminuyen notablemente su calidad de vida.

Diferenciar las distintas entidades clínicas que la integran resulta de gran importancia ya que el pronóstico y tratamiento de cada uno de ellas varía marcadamente. Ello va a exigir por nuestra parte conocer perfectamente sus características semiológicas y sus particularidades, así como estructurar una anamnesis y exploración neurológica que permita aislar cualquier elemento distractor que pueda interferir en la evolución del cuadro doloroso.

Nuestro paciente podría padecer una cefalea mixta; con un componente de cefalea tensional crónica de base y en las épocas o días en que se encuentra peor una migraña episódica. De cara a intentar disminuir o calmar su cefalea, se podrá proponer al paciente alguna de las alternativas diagnósticas y terapéuticas halladas en esta revisión bibliográfica. Todo ello deberá hacerse teniendo en cuenta que cuando comencé el trabajo, el paciente no deseaba ni someterse a más intervenciones, ni probar nuevas terapias. Actualmente parece estar sufriendo de cefaleas más intensas y refiere estar inclinado a someterse de nuevo a pruebas diagnósticas e intentar alguna otra terapia no demasiado cruenta ni invasiva.

En cuanto al diagnóstico diferencial, se podrían descartar todavía algunas causas de cefalea secundaria:

1) Hipertensión e hipotensión intracraneal benigna/espontánea:

- RM cerebral: Realizar una nueva por si comenzaran a existir signos indirectos previamente no detectados.
- AngioRM en fase venosa: Existencia de estenosis en vasos.
- Punción lumbar: Presión de salida de LCR así como analítica de éste.
- Repetir fondo de ojo.

2) Pneumosinus dilatans:

- RM: Comprobar si han aumentado de tamaño.

3) Síndrome de sensibilización central:

- Analítica con niveles de TNF-alfa, sustancia P, hiperactividad NMDA, BDNF. (Estas determinaciones no se establecen de rutina los laboratorios).
- RM funcional (umbrales del dolor).

En cuanto al tratamiento de la cefalea tensional crónica, quedarían varias opciones que se podrían ensayar todavía en nuestro paciente. Sin embargo, todas ellas poseen un pobre nivel de evidencia clínica.

a) *Farmacológico:* Se podría comenzar por completar algunos de los tratamientos hasta los 3 meses (reintentar BTX-A, ISRS...), aumentar la dosis de éstos, o incluso ensayar combinaciones de fármacos (con: antieméticos, relajantes musculares, cafeína + paracetamol...).

b) *Otros:* biorretroalimentación con EMG, fisioterapia de nuevo (probar terapias diferentes), punción seca, infiltración anestésicos locales (bupivacaína)...etc.

Finalmente, se ha comprobado que actualmente no existe suficiente bibliografía ni evidencia clínica en las alternativas terapéuticas que actualmente se pueden proponer a nuestro paciente.

7) BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2013;9:629-808.
- ² Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart MF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68: 343-9.
- ³ Matías Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, Díaz-Insa S, López-Gil A, Fernández C; Scientific Committee of the PALM program. One-year prevalence of migraine in Spain: a nationwide population-based survey. *Cephalalgia* 2011; 31: 463-70.
- ⁴ Martelletti P, Katsarava Z, Lampl C, Magis D, Bendtsen L, Negro A, Russell MB, Mitsikostas MD, Jensen RH. Refractory chronic migraine: a Consensus Statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2014; 15:47.
- ⁵ Ezpeleta D, Pozo Rosich P, editores. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas 2015. Madrid; Luzán 5; 2015.
- ⁶ Martín-Herrero C, Rodrigues de Souza DP, Albuquerque-Sendín F, Ortega-Santiago R, Fernández de las Peñas C. Puntos gatillo miofasciales, dolor, discapacidad y calidad del sueño en pacientes con cefalea de tensión crónica: estudio piloto. *Rev Neurol* 2012; 55: 193-9.
- ⁷ Simons DG, Travell J, Simons LS. Myofascial pain and dysfunction. The trigger point manual. Vol 1.2 ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999.
- ⁸ Fernández de las Peñas C, Cuadrado ML, Pareja JA. Myofascial trigger points, neck mobility and forward head posture in episodic tension type headache. *Headache* 2007; 47: 662-672.
- ⁹ Laurell K, Larsson B, Eeg-Olofsson O. Prevalence of headache in Swedish schoolchildren, with a focus on tension-type headache. *Cephalalgia*. 2004;24:380-8.
- ¹⁰ Da Silva A, Costa EC, Gomes JB, et al. Chronic headache and comorbidities: a two-phase, population-base, cross-sectional study. *Headache*. 2010;50:1306-12.
- ¹¹ Goncalves DA, Bigal ME, Jales LC, et al. Headache and symptoms of temporomandibular disorders: an epidemiological study. *Headache*. 2010;50:231-41.
- ¹² Lipton RB, Stewart WF, Cady R, et al. Sumatriptan for the range of headaches in migraine sufferers: results of the Spectrum Study. *Headache*. 2000;40:783-91.
- ¹³ Prakash S, Mehta NC, Dabhi AS, et al. The prevalence of headache may be related with the latitude: a possible role of vitamin D insufficiency? *J Headache Pain*. 2010;11:301-7.
- ¹⁴ Iannuccelli C, Di Franco M, Alessandri C, et al. Pathophysiology of fibromyalgia: a comparison with the tension-type headache, a localized pain syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1193:78-83.
- ¹⁵ Rains JC, Davis RE, Smitherman TA. Tension-type headache and sleep. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15:520.
- ¹⁶ Bendtsen L, Evers S, Linde M, et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache. Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010;17:1318-25.
- ¹⁷ Fernández de las Peñas C, Schoenen J. Chronic tension-type headache: what is new? *Curr Opin Neurol*. 2009;22:254-61.
- ¹⁸ Fernández de las Peñas C, Cuadrado ML. Physical therapy for headaches. *Cephalalgia* (en prensa).
- ¹⁹ Nestoriuc Y, Rief W, Martin A. Meta-analysis of biofeedback for tension-type headache: efficacy, specificity, and treatment moderators. *J Consult Clin Psychol*. 2008;76:379-96.
- ²⁰ Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Behavioral treatments of chronic tension-type headache in adults: Are they beneficial? *CNS Neurosci Ther*. 2009; 15:183-205.
- ²¹ Moraska AF, Stenerson L, Butryn N, et al. Myofascial trigger point-focused head and neck massage for recurrent tension-type headache: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin J Pain*. 2015;31:159-68.
- ²² Mesa-Jiménez JA, Lozano-López C, Angulo-Díaz-Parreño S, et al. Multimodal manual therapy vs. pharmacological care for management of tension type headache: A meta-analysis of randomized trials. *Cephalalgia*. 2015 (en prensa).
- ²³ Gil-Martínez A, Kindelan-Calvo P, Agudo-Carmona D, et al. Ejercicio terapéutico como tratamiento de las migrañas y cefaleas tensionales: revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados *Rev Neurol*. 2013;57:433-43.

-
- ²⁴ Sun Y, Gan T. Acupuncture for the management of chronic headache: a systematic review. *Anesth Analg*. 2008;107:2038-47.
- ²⁵ Davis MA, Kononowech RW, Rolin SA, Spierings EL. Acupuncture for tension-type headache: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Pain*. 2008;9:667-77.
- ²⁶ France S, Bown J, Nowosilskyj M, et al. Evidence for the use of dry needling and physiotherapy in the management of cervicogenic or tension-type headache: A systematic review. *Cephalalgia*. 2014;34:994-1003.
- ²⁷ Leinisch-Dahlke E, Jürgens T, Bogdahn U, Jakob W, May A. Greater occipital nerve block is ineffective in chronic tension type headache. *Cephalalgia*. 2005;25:704-8.
- ²⁸ Venancio RA, Alencar FG, Zamperini C. Botulinum toxin, lidocaine, and dry-needling injections in patients with myofascial pain and headaches. *Cranio*. 2009;27:46-53.
- ²⁹ Mathew NT, Ashina M. Acute pharmacotherapy of tension-type headaches. En: Olesen PJ, Goadsby NM, Ramadan P, Tfelt-Hansen K, Welch MA. *The Headaches*, 3rd ed. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 2006. p. 727-33.
- ³⁰ Schachtel BP, Thoden WR. Headache pain model for assessing and comparing the efficacy of over-the-counter analgesic agents. *Clin Pharmacol Ther*. 1991;50:322-9.
- ³¹ Schachtel BP, Furey SA. Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol*. 1996;36:1120-5.
- ³² Diamond ST, Balm K. Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;68:312-9.
- ³³ Diener HC, Pfaffenrath V. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia*. 2005;25:776-87.
- ³⁴ Hoy SM, Scott LJ. Indomethacin/prochlorperazine/caffeine: a review of its use in the acute treatment of migraine and in the treatment of episodic tension-type headache. *CNS Drugs*. 2011;25:343-58.
- ³⁵ Barbanti P, Egeo G, Aurilia C, Fofi L. Treatment of tension-type headache: from old myths to modern concepts. *Neurol Sci*. 2014;35(S1):S17-21.
- ³⁶ Medina Ortiz O, Arango C, Ezpeleta D. Antidepresivos en el tratamiento de la cefalea tipo tensión. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:751-7.
- ³⁷ Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341:c5222.
- ³⁸ McQuay HJ, Carroll DGlynn CJ. Dose-response for analgesic effect of amitriptyline in chronic pain. *Anaesthesia*. 1993;48:281-5.
- ³⁹ Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology*. 2004;62:1706-11.
- ⁴⁰ Colombo B, Annovazzi POL, Comi G. Therapy of primary headaches: the role of antidepressants. *Neurol Sci*. 2004;25:S171-75.
- ⁴¹ Bendsten L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology*. 2004;62:1706-11.
- ⁴² Martín-Araguz A, Bustamante-Martínez C, De Pedro-Pijoan JM. Tratamiento de la cefalea tipo tensión crónica con mirtazapina y amitriptilina. *Rev Neurol*. 2003;37:101-5.
- ⁴³ Banzi R, Cusi C, Randazzo C, Sterzi R, Tedesco D, Moja L. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake Inhibitors (SNRIs) for the prevention of tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;5:CD011681.
- ⁴⁴ , Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. *Headache*. 1992;32:509-13.
- ⁴⁵ Woolhouse M. Migraine and tension headache--a complementary and alternative medicine approach. *Aust Fam Physician*. 2005;34:647-51.
- ⁴⁶ Lindelof K, Bendtsen L. Memantine for prophylaxis if chronic tension-type headache: a double-blind, randomized, crossover clinical trial. *Cephalalgia*. 2009;29:314-21.

-
- ⁴⁷ Rozen D, Sharma J. Treatment of tension type headache with botox: a review of the literature. *M Sinai J Medic.* 2006;73:493-8.
- ⁴⁸ Harden RN, Cottrell J, Gagnon CM, et al. Botulinum toxin a in the treatment of chronic tension-type headache with cervical myofascial trigger points: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Headache.* 2009;49:732-43.
- ⁴⁹ Dodick DW. Chronic daily headache. *N Engl J Med* 2006; 354: 158-65.
- ⁵⁰ Sánchez del Río-González M. Migraña crónica: fisiopatología. *Rev Neurol* 2012; 54 (supl 2): s13-s19.
- ⁵¹ Manack A, Buse DC, Serrano D, Turkel CC, Lipton RB. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology* 2011; 76: 711-8.
- ⁵² Guerrero-Peral AL. Migraña crónica: manifestaciones clínicas y diagnóstico diferencial. *Rev Neurol* 2012; 54 (supl 2): s21-s29.
- ⁵³ Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Topiramate Chronic Migraine Study Group. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache.* 2007;47:170-80.
- ⁵⁴ Diener H, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ. TOPMAT-MIG-201 (TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2007;27:814-23.
- ⁵⁵ Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia.* 2013;34:523-32.
- ⁵⁶ Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, Uzar E, Koyuncuoglu HR, Gultekin F. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain.* 2008;9:37-41.
- ⁵⁷ Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F, Vilchez JS, Rodriguez-Lopez CM. Pregabalin in the treatment of chronic migraine: an open-label study. *Clin Neuropharmacol.* 2010;33:35-9.
- ⁵⁸ Pascual-Gómez J, Gracia-Naya M, Leira R, et al. Zonisamide in the preventive treatment of refractory migraine. *Rev Neurol.* 2010;50:129-32.
- ⁵⁹ Gracia-Naya M, Ríos C, García-Gomara MJ, et al. A comparative study of the effectiveness of topiramate and flunarizine in Independent series of chronic migraine patients without medication abuse. *Rev Neurol (Barc).* 2013;57:347-53.
- ⁶⁰ Inan LE, Inan N, Karadas Ö, et al. Greater occipital nerve blockade for the treatment of chronic migraine: a randomized, multicenter, double-blind, and placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand.* 2015; 32:270-7.
- ⁶¹ Cady RK, Saper J, Dexter K, Cady RJ, Manley HR. Long-term efficacy of a double-blind, placebo-controlled, randomized study for repetitive sphenopalatine blockade with bupivacaine vs. Saline with the Tx360 device for treatment of chronic migraine. *Headache.* 2015;55:529-42.
- ⁶² Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia.* 2010;30:793-803.
- ⁶³ Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia.* 2010;30:804-14.
- ⁶⁴ Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache.* 2010;50:921-36.
- ⁶⁵ Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A and White AR. Acupuncture for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 21: CD001218.
- ⁶⁶ C-P Yang, M-H Chang, P-E Liu , T-C Li, C-L Hsieh, K-L Hwang and H-H Chang. Acupuncture versus topiramate in chronic migraine prophylaxis: A randomized clinical trial. *Cephalalgia.* 2011; 31(15): 1510–1521.
- ⁶⁷ Dodick DW. Clinical practice. Chronic daily headache. *N Engl J Med.* 2006;354:158-65.
- ⁶⁸ Peterlin BL, Calhoun AH, Siegel S, Mathew NT. Rational combination therapy in refractory migraine. *Headache.* 2008;48:805-19.
- ⁶⁹ Pascual J, Leira R, Lainez JM. Combined therapy for migraine prevention? Clinical experience with a beta-blocker plus sodium valproate in 52 resistant migraine patients. *Cephalalgia.* 2003;23:961-2.

-
- ⁷⁰ Pascual J, Rivas MT, Leira R. Testing the combination beta-blocker plus topiramate in refractory migraine. *Acta Neurol Scand.* 2007;115:81-3.
- ⁷¹ Ashkenazi A, Benlifer A, Korenblit J, Silberstein SD. Zonisamide for migraine prophylaxis in refractory patients. *Cephalalgia.* 2006;26:1199-202.
- ⁷² Bigal M, Rapoport A, Sheftell F, Tepper D, Tepper S. Memantine in the preventive treatment of refractory migraine. *Headache.* 2008;48:1337-42.
- ⁷³ Chen YF, Bramley G, Unwin G, et al. Occipital nerve stimulation for chronic migraine--a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0116786.
- ⁷⁴ Cecchini AP, Mea E, Tullo V, et al. Vagus nerve stimulation in drug-resistant daily chronic migraine with depression: preliminary data. *Neurol Sci.* 2009;30 (Suppl 1):S101-4.
- ⁷⁵ E. Collazo. Acupuncture treatment in headache refractory to conventional therapies. *Revista de la Sociedad Española del Dolor.* November–December. 2010;17(8): 359–365.
- ⁷⁶ Li D, Rozen TD. The clinical characteristics of new daily persistent headache. *Cephalalgia* 2002; 22: 66-9.
- ⁷⁷ Koenig MA, Gladstein J, McCarter RJ, Hershey AD, Wasiewski W. Chronic daily headache in children and adolescents presenting to tertiary headache clinics. *Headache* 2002; 42: 491-500.
- ⁷⁸ Castillo J, Muñoz P, Guitera V, Pascual J. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache.* 1999;39:190-6.
- ⁷⁹ Rozen TD, Roth JM, Denenberg N. Cervical spine joint hypermobility: a possible predisposing factor for new daily persistent headache. *Cephalalgia.* 2006;26:1182-5.
- ⁸⁰ Rozen TD, Swidan S. Elevation of CSF tumour necrosis factor alpha levels in NDPH and treatment refractory chronic daily migraine. *Headache.* 2006;46:897.
- ⁸¹ Molina Martínez FJ, Rey Pérez A, Castrillo Sanz A, et al. Otras cefaleas primarias. En: Díaz Insa S, editor. *Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas* 2011. Barcelona: Thomson Reuters; 2011. p. 123-47.
- ⁸² Joshi SG, Mathew P, Markley HG. New daily persistent headache and potential new therapeutic agents. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14:425.
- ⁸³ Pareja JA, Caminero AB, Serra J, Barriga FJ, Dobato JL, Barón M, Vela L, Sánchez del Río M. Nummular headache: a coin-shaped cephalgia. *Neurology* 2002; 58: 1678-9.
- ⁸⁴ Barón J, Rodríguez C, Ruiz M, et al. Atypical nummular headache or circumscribed migraine: the utility of pressure algometry. *Pain Res Manag.* 2015;20:60-2.
- ⁸⁵ Kurian M, Solomon G. Can temporal course of pain determine patient response to specific medication in nummular headache? *Headache* 2014; 54: 1058-1061.
- ⁸⁶ Miller S, Matharu M. Trigeminal autonomic cephalalgias: beyond the conventional treatments. *Curr Pain Headache Rep.* 2014;18:438.
- ⁸⁷ Cittadini E, Goadsby PJ. Update on Hemicrania continua. *Current Pain Headache Rep.* 2011;15:51-6.
- ⁸⁸ Sandrini G, Friberg L, Coppola G, et al. Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache (2nd edition). *Eur J Neurol.* 2011;18(3):373-81.
- ⁸⁹ Ducros A, Bioussé V. Headache arising from idiopathic changes in CSF pressure. *Lancet Neurology.* 2015; 14: 655-68.
- ⁹⁰ Kosmorsky GS. Idiopathic intracranial hypertension: Pseudotumor cerebri. *Headache.* 2014; 54(2): 389-93.
- ⁹¹ Graff-Radford SB, Schievink WI. High-pressure headaches, low-pressure syndromes, and CSF leaks: diagnosis and management. *Headache.* 2014; 54(2): 394-401.
- ⁹² Vieira DSS, Masruha MR, Gonçalves AL, Zukerman E, Senne Soares CA, da Graça Naffah-Mazzacoratti M, Peres MFP. Idiopathic intracranial hypertension with and without papilledema in a consecutive series of patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2008; 28: 609-613.
- ⁹³ De Simone R, Ranieri A, Montella S, Cappabianca P, Carantelli M, Esposito F, Cardillo G, Bonavita V. Intracranial pressure in unresponsive chronic migraine. *J Neurol Sci* 2014; 261: 1365-73.

-
- ⁹⁴ Sinclair AJ, Burdon MA, Nightingale PG, et al. Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: prospective cohort study. *BMJ*. 2010; 340:c2701.
- ⁹⁵ Mokri B. Spontaneous low pressure, low CSF volume headaches: spontaneous CSF leaks. *Headache*. 2013;53(7):1034-53.
- ⁹⁶ Barahona ML, Mora-Encinas JP, González-Montaña VM, Pozo-Zamorano T, Fernández-Gil MA. Síndrome de hipotensión intracraneal: revisión de hallazgos en resonancia magnética. *Rev Neurol*. 2011;52:676-80.
- ⁹⁷ Schievink WI, Dodick DW, Mokri B, et al. Diagnostic criteria for headache due to spontaneous intracranial hypotension: A perspective. *Headache*. 2011;51(9):1442-4.
- ⁹⁸ Mokri B. Spontaneous low pressure, low CSF volume headaches: spontaneous CSF leaks. *Headache*. 2013;53(7):1034-53.
- ⁹⁹ Ducros A, Bioussé V. Headache arising from idiopathic changes in CSF pressure. *Lancet Neurology*. 2015; 14: 655-68.
- ¹⁰⁰ Álvarez R, Ramón C, Pascual J. Clues in the differential diagnosis of primary vs secondary cough, exercise, and sexual headaches. *Headache*. 2014;54(9):1560-2.
- ¹⁰¹ Bogduk N, Govind J. Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. *Lancet Neurol*. 2009;8:959-68.
- ¹⁰² Goadsby PJ. Cervicogenic headache: a pain in the neck for some neurologists? *Lancet Neurol*. 2009;8:875-7.
- ¹⁰³ Becker WJ. Cervicogenic headache: evidence that the neck is a pain generator. *Headache*. 2010;50:699-705.
- ¹⁰⁴ Vincent MB. Cervicogenic headache: the neck is a pain generator: con. *Headache*. 2010;50:706-9.
- ¹⁰⁵ Piovesan EJ, Kowacs PA, Tatsui CE. Referred pain after painful stimulation of the greater occipital nerve in humans: evidence of convergence of cervical afferences on trigeminal nuclei. *Cephalalgia*. 2001;21:107-9.
- ¹⁰⁶ Knackstedt H, Bansevicius D, Aaseth K, et al. Cervicogenic headache in the general population: the Akershus study of chronic headache. *Cephalalgia*. 2010;30:1468-76.
- ¹⁰⁷ Dach F, Éckeli ÁL, Ferreira KS, Speciali JG. Nerve block for the treatment of headaches and cranial neuralgias - A practical approach. *Headache*. 2015;55 Suppl1:59-71.
- ¹⁰⁸ Posazzki P, Ernst E. Spinal manipulations for cervicogenic headaches: a systematic review of randomized clinical trials. *Headache*. 2011;51:1132-9.
- ¹⁰⁹ Hammer JF, Purath TA. Response of cervicogenic headache and occipital neuralgia to radiofrequency ablation of the C2 dorsal root ganglion and/or third occipital nerve. *Headache*. 2014;54:500-10.
- ¹¹⁰ Zhou L, Shakoob ZH, Hennessey C, Ashkenazy A. Upper cervical facet joint and spinal rami blocks for the treatment of cervicogenic headache. *Headache*. 2010;50:657-63.
- ¹¹¹ Linde M, Hagen K, Salvesen O, et al. Onabotulinum toxin A treatment of cervicogenic headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Cephalalgia*. 2011;31:797-807.
- ¹¹² Göbel H, Edmeads JG. Disorders of the skull and cervical spine. En: Olesen J, Goadsby P, Ramadan NH, Tfelt-Hansen P, Welsch KMA, editors. *The Headaches*, 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1003-11.
- ¹¹³ Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders*, 3 edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629-808.
- ¹¹⁴ Marzoli SB, Crisculi A. Headaches attributed to visual disturbances. *Neurol Sci*. 2015;36 Suppl 1:85-8.
- ¹¹⁵ Cashman EC, Smyth D. Primary headache syndromes and sinus headache: an approach to diagnosis and management. *Auris Nasus Larynx*. 2012;39:257-60.
- ¹¹⁶ Hsueh WD, Conley DB, Kim H, et al. Identifying clinical symptoms for improving the symptomatic diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:307-14.
- ¹¹⁷ Chester AC, Antisdell JL, Sindwani R. Symptom-specific outcomes of endoscopic sinus surgery: a systematic review. *Otolaryngology Head Neck Surg*. 2009;140:633-9.
- ¹¹⁸ Bender SD. Headache, temporomandibular disorders, and bruxism: uncovering connections. *Practical Neurology*. 2013;21-24.

-
- ¹¹⁹ Lavigne G, Palla S. Transient morning headache. Recognizing the role of sleep bruxism and sleep-disordered breathing. *J Am Dent Assoc.* 2010;141:297-9.
- ¹²⁰ Glaros AG, Urban D, Locke J. Headache and temporomandibular disorders: evidence for diagnostic and behavioural overlap. *Cephalalgia.* 2007;27:542-9.
- ¹²¹ Benjamins CE. Pneumo-sinus frontalls dilatans. *Acta Otolaryngol;* 1:412-7.
- ¹²² Hwank K, Lee DK, Lee CJ, Lee SI. Pneumosinus dilatans multiplex, mental retardation and facial deformity. *J Craniof Surg* 2000; 11: 487-90.
- ¹²³ Candan S, Muhtar H. Pneumocele of the frontal sinus. *Laryngol Rhinol Otol* 1990; 69: 552-533.
- ¹²⁴ Urken ML, Som PM, Lawson W, Edelstein D, Weber AL, Biller HF Abnormally large frontal sinus nomenclature, patollogy and symptoms. *Laryngoscope* 1987; 97: 606-11.
- ¹²⁵ Reicher MA, Bentson JR, Halbach VV, Lufkin R, Hepler RS. Pneumosinus dilatans of the sphenoid sinus. *AJNR* 1986; 7: 865-8.
- ¹²⁶ Lombardi G, Passerine A, Cecchini A. Pneumosinus dilatans. *Acta Radiol* 1968; 7: 535-42.
- ¹²⁷ Walter JL, Jones NS. Neumosinus dilatans of the frontal sinuses: two cases and a discussion of Its etiology. *J Laryngol Otol* 2002; 116: 382-5.
- ¹²⁸ Eskandary H, Reihani KH. Frontal sinus pneumocele. A case report. *Int J Oral Maxilo fac Surg* 1999; 28: 179-80.
- ¹²⁹ Ingrid V. Rapidly expanding maxillary Pneumosinus dilatans. *Rhinology* 2007; 45: 93-5.
- ¹³⁰ Beretta P, Lopez Mato A. Tratamiento De Los Síndromes Sensitivos Disfuncionales. *Revista de Psiquiatría Biológica.* Vol.118 2008.
- ¹³¹ Kanaan RA, Lepine JP, Wessely SC. The association or otherwise of the functional somatic syndromes. *Psychosom Med.* Dec;69(9). 2007
- ¹³² Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a bipsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol.* Apr:26(4). 2007.
- ¹³³ Ostera D, Lopez Mato A, Pizzuto G, Beretta P, Scrigna J. Aspectos Psico-neuro-inmuno-endocrinológicos del Síndrome de Fatiga Crónica, Fibromialgia y Patologías Asociadas. *Informe Alac: Ciencia y Etica, XIV 2.* 2009.
- ¹³⁴ Ostera D, Lopez Mato A, Pizzutto G, Beretta P. Maresca T. Calvo M. Scrigna R, Nagel M, Romanella J.. Perfil Psiconeuroinmunoendócrino de la Fibromialgia. 2007-2009. Presentado por partes en forma de comunicaciones libres y pósters. 9 World Congress of Biological Psychiatry.WFSBP. Paris. Junio 2009 www.aapb.org.ar.